

HYDROGEL COMPOSITIONS

Publication number: JP2004536898T

Publication date: 2004-12-09

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international:

**A61K9/70; A61F13/00; A61L15/16; A61L15/44;
A61L15/60; A61L27/00; C08K5/00; C08L1/00;
C08L33/00; C08L39/04; C08L71/02; C08L101/14;
A61K9/70; A61F13/00; A61L15/16; A61L27/00;
C08K5/00; C08L1/00; C08L33/00; C08L39/00;
C08L71/00; C08L101/00; (IPC1-7): C08L101/14;
A61F13/00; A61K9/70; A61L15/16; A61L15/44;
A61L27/00; C08K5/00; C08L1/00; C08L33/00;
C08L39/04; C08L71/02**

- european:

A61L15/60

Application number: JP20020584987T 20020501

Priority number(s): US20010288008P 20010501; WO2002US14260
20020501

Also published as:



WO02087645 (A1)



EP1390085 (A1)



EP1390085 (A0)



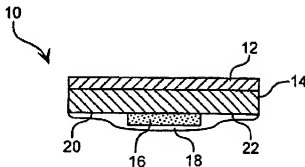
CA2445086 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2004536898T

Abstract of corresponding document: **WO02087645**

Hydrogel compositions are provided (a) that have a continuous hydrophobic phase and a discontinuous hydrophilic phase, (b) that have a discontinuous hydrophilic phase and a continuous hydrophilic phase, or (c) that are entirely composed of a continuous hydrophilic phase. The hydrophobic phase, if present, is composed of a hydrophobic polymer, particularly a hydrophobic pressure-sensitive adhesive (PSA), a plasticizing elastomer, a tackifying resin, and an optional antioxidant. The discontinuous hydrophilic phase, if present, is composed of a crosslinked hydrophilic polymer, e.g., a crosslinked cellulosic polymer such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose. For those hydrogel compositions containing a continuous hydrophilic phase, the components of the phase include a cellulose ester composition or an acrylate polymer or copolymer, and a blend of hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto. Films prepared from hydrogel compositions containing or entirely composed of the aforementioned continuous hydrophilic phase can be made translucent, and may be prepared using either melt extrusion or solution casting. A preferred use of the hydrogel compositions is in wound dressings, although numerous other uses are possible as well.



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536898

(P2004-536898A)

(43) 公表日 平成16年12月9日 (2004.12.9)

(51) Int. Cl.⁷

C08L 101/14
A61F 13/00
A61K 9/70
A61L 15/16
A61L 15/44

F I

C08L 101/14
A61F 13/00 301G
A61K 9/70
A61L 27/00 C
C08K 5/00

テーマコード (参考)

4C076
4C081
4J002

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-584987 (P2002-584987)
(86) (22) 出願日 平成14年5月1日 (2002.5.1)
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月30日 (2003.10.30)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/014260
(87) 国際公開番号 W02002/087645
(87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002.11.7)
(31) 優先権主張番号 60/288,008
(32) 優先日 平成13年5月1日 (2001.5.1)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

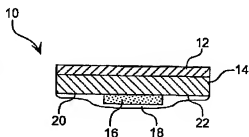
(71) 出願人 503013358
エイ・ブイ・トップチーフ インスティテ
ュート オブ ペトロケミカル シンセシ
ス
ロシア 117912 モスクワ, レニ
ンスカイ プロスペクト 29, ロシア
ン アカデミー オブ サイエンス
(71) 出願人 503360296
コリウム インターナショナル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
63, レッドウッド シティ, ミドル
フィールド ロード 2686, スイ
ト ジー
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロゲル組成物

(57) 【要約】

(a) 連続疎水性相および不連続親水性相を有する、ヒドロゲル組成物、(b) 不連続親水性相および連続親水性相を有する、ヒドロゲル組成物、または (c) 全体が連続親水性相から構成される、ヒドロゲル組成物が、提供される。疎水性相は、存在する場合、疎水性ポリマーから構成され、特に、疎水性感圧性接着剤 (PSA)、可塑性エラストマー、粘着性付与樹脂、および任意の抗酸化剤である。不連続親水性相は、存在する場合、架橋親水性ポリマーから構成され、例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのような、架橋セルロース性ポリマーである。連続親水性相を含有するヒドロゲル組成物について、この相の成分は、セルロースエステル組成物またはアクリレートポリマーもしくはアクリレートコポリマー、ならびに親水性ポリマーおよびこの親水性ポリマーに水素結合し得る相補的オリゴマーのブレンドを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

不連続疎水性相および親水性相から構成される、ヒドロゲル組成物であって：

(a) 該不連続疎水性相は、(i) 架橋疎水性ポリマー、(ii) 可塑剤、(iii) 粘着性付与樹脂、および(iv) 任意の抗酸化剤を含有し；そして

(b) 該親水性相は、不連続または連続のいずれかである、
ヒドロゲル組成物。

【請求項 2】

前記親水性相が不連続である、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 3】

前記親水性相が、水に不溶性の架橋親水性ポリマーから構成される、請求項 2 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 4】

水膨潤性ポリマーが、架橋セルロース性ポリマーである、請求項 3 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 5】

前記水膨潤性ポリマーが、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項 4 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 6】

前記親水性相が連続である、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 7】

前記親水性相が、(a) 8.5 未満の pH において水に不溶性の、水膨潤性ポリマー；(b) 親水性ポリマーと、該親水性ポリマーに水素結合し得る相補的オリゴマーとのブレンド；および(c) 任意の低分子量可塑剤、から構成される、請求項 6 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 8】

前記水膨潤性ポリマーが、セルロースエステル組成物を含む、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 9】

前記セルロースエステル組成物が、非エステル化セルロース単位、酢酸セルロース単位、および酪酸セルロース単位またはプロピオン酸セルロース単位のいずれかを含む、少なくとも 1 種のセルロース性ポリマーから構成される、請求項 8 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 10】

前記セルロース性ポリマーが、酢酸酪酸セルロースである、請求項 9 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 11】

前記セルロース性ポリマーが、酢酸プロピオン酸セルロースである、請求項 9 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 12】

前記セルロースエステル組成物が、酢酸酪酸セルロースと酢酸プロピオン酸セルロースとの混合物を含む、請求項 9 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 13】

前記水膨潤性ポリマーが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、および/またはメタクリル酸エチルの、ポリマーおよびコポリマーから選択される、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 14】

前記水膨潤性ポリマーが、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーである、請求項 13 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 15】

前記コポリマーが、約 1 : 1 ~ 1 : 2 の範囲にある、遊離カルボキシ基対エステル基の

10

20

30

40

50

比を有する、請求項 14 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 16】

前記親水性ポリマーが、ポリ（N-ビニルラクタム）、ポリ（N-ビニルアミド）、ポリ（N-アルキルアクリルアミド）、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルアミン、ならびにこれらのコポリマーおよびブレンドからなる群より選択される、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 17】

前記親水性ポリマーが、ポリ（N-ビニルラクタム）、ポリ（N-ビニルアミド）、ポリ（N-アルキルアクリルアミド）、ならびにこれらのコポリマーおよびブレンドからなる群より選択される、請求項 16 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 18】

前記親水性ポリマーが、ポリ（N-ビニルラクタム）である、請求項 17 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 19】

前記親水性ポリマーが、ポリ（N-ビニルラクタム）ホモポリマーである、請求項 18 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 20】

前記ポリ（N-ビニルラクタム）が、ポリビニルピロリドン、ポリビニルカプロラクタム、およびこれらのブレンドからなる群より選択される、請求項 18 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 21】

前記ポリ（N-ビニルラクタム）が、ポリビニルピロリドンである、請求項 20 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 22】

前記ポリ（N-ビニルラクタム）が、ポリビニルカプロラクタムである、請求項 20 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 23】

前記親水性ポリマーが、約 100,000 ~ 2,000,000 の範囲の数平均分子量を有する、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 24】

前記親水性ポリマーが、約 500,000 ~ 1,500,000 の範囲の数平均分子量を有する、請求項 23 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 25】

前記相補的オリゴマーが、約 45 ~ 800 の範囲の分子量を有する、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 26】

前記相補的オリゴマーが、約 45 ~ 600 の範囲の分子量を有する、請求項 25 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 27】

前記相補的オリゴマーが、約 300 ~ 600 の範囲の分子量を有する、請求項 25 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 28】

前記相補的オリゴマーが、ポリアルコール、モノマー性およびオリゴマー性のアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール、カルボキシル末端を有するポリアルキレングリコール、アミノ末端を有するポリアルキレングリコール、エーテルアルコール、アルカンジオールおよび炭素の二酸からなる群より選択される、請求項 25 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 29】

前記相補的オリゴマーが、ポリアルキレングリコールおよびカルボキシル末端を有するポリアルキレングリコールからなる群より選択される、請求項 28 に記載のヒドロゲル組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 30】

前記相補のオリゴマーが、ポリエチレングリコールおよびカルボキシル末端を有するポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項 29 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 31】

前記相補のオリゴマーが、ポリエチレングリコールである、請求項 29 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 32】

前記相補のオリゴマーが、ポリエチレングリコール 400 である、請求項 31 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 33】

前記低分子量の可塑剤が、フタル酸ジアルキル、フタル酸ジシクロアルキル、フタル酸ジアリール、混合アルキル-アリールフタレート、リン酸アルキル、リン酸アリール、クエン酸アルキル、クエン酸エステル、アジピン酸アルキル、酒石酸ジアルキル、セバシン酸ジアルキル、コハク酸ジアルキル、グリコール酸アルキル、グリセロール酸アルキル、グリコールエステル、グリセロールエステル、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 34】

前記低分子量可塑剤が、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジプロピル、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジイソプロピル、フタル酸ジアミル、フタル酸ジカプリル、リン酸トリブチル、リン酸トリオクチル、リン酸トリクレシル、リン酸トリフェニル、クエン酸トリメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリヘキシル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジ(2-メチルエチル)、アジピン酸ジヘキシル、酒石酸ジエチル、酒石酸ジブチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジプロピル、セバシン酸ジノニル、コハク酸ジエチル、コハク酸ジブチル、二酢酸グリセロール、三酢酸グリセロール、一乳酸二酢酸グリセロール、メチルフタル酸グリコール酸エチル、ブチルフタル酸グリコール酸ブチル、二酢酸エチレングリコール、二酢酸エチレングリコール、二酢酸トリエチレングリコール、二酢酸トリエチレングリコール、二プロピオン酸トリエチレングリコール、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 33 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 35】

前記任意の抗酸化剤が存在する、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 36】

前記疎水性ポリマーが、疎水性感圧性接着剤である、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 37】

前記疎水性ポリマーが、架橋ブチルゴム、天然ゴム接着剤、ビニルエーテルポリマー、ポリシロキサン、ポリイソブレン、イソブチレン-イソブレンコポリマー、ブタジエンアクリロニトリルゴム、ポリクロロブレン、アタクチックポリプロピレン、エチレン-プロピレン-ジエンターポリマー、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 38】

前記可塑剤がエラストマーポリマーである、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 39】

前記エラストマーポリマーが、スチレン-イソブレンブロックコポリマー、スチレン-ブタジエンブロックコポリマー、スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー、およびこれらの組合せからなる群より選択されるスチレンベースの可塑剤である、請求項 38 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 40】

前記親水性ポリマーが、架橋している、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 1】

活性剤をさらに含有する、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 4 2】

充填剤、保存剤、pH 調整剤、柔軟剤、増粘剤、顔料、染料、屈折性粒子、安定化剤、強化剤、および脱粘着剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の添加剤をさらに含有する、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 4 3】

前記水膨潤性ポリマー、前記低分子量可塑剤、前記親水性ポリマー、および前記相補的オリゴマーの相対量が、前記ヒドロゲル組成物を半透明にするように選択される、請求項 7 に記載のヒドロゲル組成物。

10

【請求項 4 4】

前記水膨潤性ポリマーが、前記ヒドロゲル組成物の約 2 重量%～約 15 重量%を占め、前記親水性ポリマーおよび前記相補的オリゴマーが、一緒になって、該ヒドロゲル組成物の約 17.5 重量%～約 45 重量%を占め、前記低分子量可塑剤が、該ヒドロゲル組成物の約 2.5 重量%～約 5.0 重量%を占め、そして該親水性ポリマー対該相補的オリゴマーの重量比が、約 70:30～約 40:60 の範囲にある、請求項 4 3 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 4 5】

前記組成物を導電性にするために有効な量の、イオン伝導性電解質をさらに含有する、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物。

20

【請求項 4 6】

ヒドロゲル組成物であって、以下：

(a) 8.5 未満の pH において水に不溶性である、水膨潤性ポリマーであって、該ポリマーが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび/またはメタクリル酸エチルの、ポリマーおよびコポリマーから選択される、水膨潤性ポリマー；ならびに

(b) 親水性ポリマーと、該親水性ポリマーに水素結合し得る相補的オリゴマーとのブレンド、

を含有する、ヒドロゲル組成物。

【請求項 4 7】

前記水膨潤性ポリマーが、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーから構成される、請求項 4 6 に記載のヒドロゲル組成物。

30

【請求項 4 8】

前記コポリマーが、約 1:1～1:2 の範囲にある、遊離カルボキシル基対エステル基の比を有する、請求項 4 7 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 4 9】

前記ヒドロゲル組成物を水に浸漬させた場合に 400%～1500%の水取込みを提供するように、前記水膨潤性ポリマーが選択される、請求項 4 6 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 5 0】

前記水膨潤性ポリマーが、前記組成物の約 2 重量%～15 重量%を占める、請求項 4 6 に記載のヒドロゲル組成物。

40

【請求項 5 1】

活性剤をさらに含有する、請求項 4 6 に記載のヒドロゲル組成物。

【請求項 5 2】

創傷用包帯であって、身体接触表面を有する身体に面する層と、外向きに面するパッキング層との、積層された複合物を備え、該身体接触表面の少なくとも一部が、請求項 1 に記載のヒドロゲル組成物から構成される、創傷用包帯。

【請求項 5 3】

前記身体接触表面全体が、前記ヒドロゲル組成物から構成される、請求項 5 2 に記載の創傷用包帯。

50

【請求項 5 4】

前記身体に面する層が、皮膚接触接着剤から構成される外周部、および前記ヒドロゲル組成物を含む内側領域を有する、請求項 5 2 に記載の創傷用包帯。

【請求項 5 5】

創傷への適用に適切な活性剤をさらに含む、請求項 5 2 に記載の創傷用包帯。

【請求項 5 6】

前記活性剤が、殺菌化合物および殺菌化合物、抗生物質、疼痛緩和剤、局所血管拡張薬、組織治癒増強剤、アミノ酸、タンパク質、タンパク質分解酵素、サイトカイン、およびリペプチド増殖因子からなる群より選択される、請求項 5 5 に記載の創傷用包帯。

【請求項 5 7】

覆われた創傷を見るための半透明な内側領域を有する創傷用包帯であって、以下：

身体に面する表面；

外向きに面する表面；

該身体に面する表面上の、外周の皮膚接触接着剤であって、該創傷用包帯を、創傷の領域で身体表面に固定するための手段を提供する、接着剤；

半透明の内側領域；および

創傷滲出液を吸収するための半透明のヒドロゲル組成物であって、該創傷用包帯の該半透明の内側領域の内部および該身体に面する表面上に含まれ、該創傷用包帯の中央の創傷接触部分の内部に位置する、ヒドロゲル組成物、を有する基材を備える、創傷用包帯。

【請求項 5 8】

薬物レザバ、外向きに面するパッキング層、およびデバイスを身体表面に固定するための手段から構成される、経皮薬物送達デバイスにおいて、改良が、請求項 1 に記載のヒドロゲルを、該薬物レザバ、該固定手段、またはその両方として使用することを包含する、経皮薬物送達デバイス。

【請求項 5 9】

前記薬物レザバが、前記固定手段として働く、請求項 5 8 に記載の経皮薬物送達デバイス。

【請求項 6 0】

身体表面への適用のための圧力軽減クッションにおいて、該クッションが、外向きに面するパッキング層、および架橋した感圧性接着剤の身体に面する層から構成され、改良が、請求項 4 0 に記載のヒドロゲル組成物を、該架橋した感圧性接着剤として使用することを包含する、圧力軽減クッション。

【請求項 6 1】

不連続疎水性相および親水性相を有するヒドロゲルフィルムを形成する方法であって、該不連続疎水性相が、疎水性ポリマー、可塑性エラストマー、粘性付与樹脂、および任意の抗酸化剤を含有し、そして該親水性相が、不連続または連続のいずれかであり、ここで、該方法が、以下：

押出し機を通して、該疎水性相および親水性相の成分を溶融処理して、押出し成形されたヒドロゲル組成物を形成する工程；

該押出し成形されたヒドロゲル組成物を、基材上に配置する工程；ならびに

該ヒドロゲルの層に圧力を付与して、該基材上にヒドロゲルフィルムを形成する工程、を包含する、方法。

【請求項 6 2】

連続親水性相から構成される半透明ヒドロゲルフィルムを形成する方法であって、該方法は、以下：

セルロースエステル組成物、親水性ポリマー、および該親水性ポリマーと水素結合し得る相補的オリゴマーの混合物を、押出し機を通して溶融処理して、押出し成形されたヒドロゲル組成物を形成する工程；

該押出し成形されたヒドロゲル組成物を、基材上に配置する工程；ならびに

10

20

30

40

50

該ヒドロゲルの層に圧力を付与して、該基材上にヒドロゲルフィルムを形成する工程、を包含し、

ここで、該セルロースエステル組成物、該親水性ポリマー、および該相補的オリゴマーの相対量が、該ヒドロゲル組成物を半透明にするように選択される、方法。

【請求項 63】

創傷用包帯に組み込むために適した、半透明ヒドロゲルフィルムを調製するための方法であって、該方法は、以下：

溶媒中にある、セルロースエステル組成物、親水性ポリマー、および該親水性ポリマーと水素結合し得る相補的オリゴマーの溶液を調製する工程；

該溶液の層を基材上に配置して、該基材上にコーティングを提供する工程；ならびに

該コーティングされた基材を、約 80℃～約 100℃の範囲の温度に、約 1～4 時間の範囲の時間にわたって加熱し、これによって、該基材上にヒドロゲルフィルムを提供する工程、

を包含し、

ここで、該セルロースエステル組成物、該親水性ポリマー、および該相補的オリゴマーの相対量が、該ヒドロゲルが半透明になるように選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的にヒドロゲル組成物に関し、そしてさらに特に、以下の用途に関与する種々の状況において有用な新規ヒドロゲル組成物に関する：個々の皮膚、もしくは他の体表面に対する創傷用包帯 (dressing)、創傷クッションなど。

【背景技術】

【0002】

種々の型の帯具 (bandage) および創傷用包帯が公知であり、そして創傷および熱傷を保護するために使用される。代表的に、創傷用包帯は吸収材料を用いて製造され、その結果、創傷滲出液が除去され、そしてこの創傷は乾燥され、治癒を促進する。創傷用包帯はまた、1つ以上の薬理学的活性薬剤 (例えば、抗生物質、局所麻酔剤など) を含み得る。一般に使用される創傷用包帯は、繊維素材 (例えば、ガーゼパッドおよび綿パッド) を含み、この繊維素材は、吸収性である点で有利であるが、この繊維は創傷組織または新生組織に対して接着し得、除去の際に創傷損傷を引き起こす点で問題である。他の創傷用包帯は、気泡およびスポンジを用いて調製されるが、これらの材料の吸収性は、しばしば制限される。さらに、このような創傷用包帯はこれら自体に接着しないような粘着テープの使用を必要とする。

【0003】

従来型の繊維素創傷用包帯の吸収性を改善するために、水膨潤可能なポリマー、または「ヒドロゲル」が創傷への適用のために、ガーゼ材料または他の繊維素材の中に組み込まれている。例えば、Shahらの米国特許第 5,527,271 号は、複合性材料が、繊維素材 (例えば、綿ガーゼ) で作製され、親水性セグメントおよび疎水セグメントの両方を含む、熱可塑性ヒドロゲルを形成するコポリマーに含浸されることを記載している。一方、この創傷用包帯は、高吸収性を有するように記載されているが、創傷組織または新生組織に対する繊維の接着については、有意な不利益が残る。

【0004】

別のアプローチでは、水膨潤可能なポリマー材料をガーゼ、綿などの代わりに使用している。このような材料で作製される創傷接触面は、従来型の繊維素材よりもさらに吸収性があるだけでなく、これらはまた、創傷治癒の間および創傷用包帯の除去の際、繊維接着の危険性が無い点で有利である。このような創傷用包帯は、例えば、Samuelsonの米国特許第 4,867,748 号に開示されており、これは、吸湿性のある創傷に接触する組成物の使用であって、水不溶性で、粘潤性のエラストマー支持帯中で混合させるかまたは分散させる、水溶性または水で膨潤可能な親水コロイドで作製された組成物の使用を

10

20

30

40

50

記載する。Soerensenらの米国特許第4,231,369号は、オストミー (ostomy) デバイス用の封着材料としての「ヒドロコロイド硬膏剤 (hydrocolloid plaster)」を記載しており、この材料は、疎水性の感圧性接着剤、可塑性、および粘性樹脂で作製された疎水性の連続相からなり、この中で分散された不連続相が、水溶性ポリマーまたは水膨潤可能なポリマーからなることを伴う。このような硬膏剤はまた、Naestoftらの米国特許第5,643,187号にも記載されている。Wulffらの米国特許第6,201,164号は、いくらか異なる型の親水コロイド創傷ゲルであって、水不溶性で、水膨潤可能な架橋セルロース誘導体、アルギン酸塩、および水からなる創傷ゲルを記載している。

【0005】

ヒドロゲル帯具はまた、例えばChangらの米国特許第4,093,673号に記載されるように、創傷用包帯に使用されている。ヒドロゲル帯具は液体吸収性架橋ポリマーで作製され、そして使用前に高水分含有量を有する。この高水分含有量はヒドロゲルが微小粘性かまたは無粘性を示す原因となり、粘着テープまたは硬膏剤 (例えば、Spenco Medical Ltd., U.K. から利用可能な包帯 2nd Skin (登録商標)) の使用を必要とする。

【0006】

しかし、多数の問題は、ヒドロコロイドおよびヒドロゲルで作製されたゲルベースの創傷用包帯により生じ続ける。これに関する理由は、1つには理想的材料に対して対する要求事項があることである。この材料は、創傷に対して粘着する傾向があり、従って除去の際に疼痛またはさらなる損傷を引き起こすように、それほど粘着性であるべきではない。しかし、創傷用包帯は、粘着テープおよび粘着硬膏剤が必要でないように体表面に対して十分に粘着するべきである。末梢粘着剤が使用されるが、さらなる製造要件を必要とする。さらに、創傷用包帯は、動作中および休息中の両方で、皮膚または他の体表面の輪郭に適合する。緩衝材パッドとしてもまた作用する創傷用包帯のために、より高い凝集強度のヒドロゲルが任意の粘着損失なく使用される。理想的なヒドロゲル粘着剤はまた、水との接触の際に非常に高い膨潤を示し、使用中にコールドフローを殆どまたは全く示さず、そして性質 (例えば、粘着強度、凝集強度、および親水性) を至適化するために製造する間、容易に仕立てられ得る。単純押出プロセスを使用して、粘着ヒドロゲルを製造することを可能にすることもまた望ましく、有機溶媒および従来型の時間を消費する混合方法および流延方法の必要性を取り除く。

【0007】

創傷用包帯に関する別の所望される目標は、前記の判定基準の全てに合い、そしてさらに半透明である粘着ヒドロゲルが調製され得ることである。現在まで、創傷用包帯に使用されるヒドロゲル材料は、不透明である。半透明材料を用いて、包帯を通して、創傷治療の程度を見ることが可能になり、治療の程度を評価するために、次々と包帯を皮膚から取り除き、交換し、または部分的に剥きかえす (peel back) ことを必要としないことを意味する。

【0008】

ヒドロゲル粘着剤が上記判定基準の全てに合い、そしてまた創傷治療以外の使用のために適応する場合もまた理想的である。1例として、以下のような使用が挙げられ得る：経皮薬剤送達デバイスの製造、局所および経皮薬学的処方物の薬用ゲルの調製、圧力軽減クッションの使用 (薬用であり得ても、または薬用であり得なくてもよい)、オストミーデバイスおよび人工器官のための密封剤としての使用、電気伝導物 (例えば、電極) の皮膚への装着のための電導粘着剤としての使用など。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

本発明の主目的は、当該分野で上記で考察された必要事項の全てに合う粘着ヒドロゲルを

10

20

30

40

50

含む組成物を提供することである。

【0010】

第一の実施形態としては、本発明は、連続的または不連続的のいずれかである不連続的疎水性相および親水性相から構成されるヒドロゲルを含む組成物に関する。この不連続的疎水性相としては、少なくとも次の要素が挙げられる：疎水性ポリマー、代表的に疎水性感圧粘着剤（PSA）；可塑性、好ましくは可塑性エラストマー、代表的にスチレンブスコポリマー；低分子量の粘着樹脂；および必要に応じて、約2重量％までの抗酸化剤。一般的に必ずしも必要ではないが、この疎水性ポリマーおよびこの粘着樹脂は、各々組成物の約5重量％～約15重量％を表すのに対して、可塑性は、組成物の約25重量％～約45重量％を表す。

10

【0011】

親水性相が不連続的であるこれらの組成物に関して、この親水性相は、架橋親水性ポリマーから構成され、貯蔵および使用の標準条件下で水不溶性である。好ましいポリマーは、架橋セルロースポリマー（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）である。この場合において、上記から推論され得るように、架橋親水性ポリマーが組成物全体の約25重量％～約65重量％を表す。

【0012】

親水性相が連続的であるこれらの組成物に関して、いくつかの要素が親水性相を形成するために結合される：水膨潤可能で、水不溶性のポリマー（すなわち、水溶液中に浸される場合、膨潤可能であるが、選択されるpH範囲（一般的に少なくともpH7.5～8.5まで）内では不溶性であるポリマー、好ましくはアクリル酸もしくはアクリル酸エステルのポリマーもしくはコポリマー（「アクリル酸」ポリマー）またはセルロースエステル）；低分子量のポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール400）のような低分子量の可塑性、ジオクチルアジペートまたはジエチルフタレート；および水素結合を介して親水性ポリマー架橋し得る、より低い分子量の相補的オリゴマーと比較的高い分子量の親水性ポリマーとのブレンド。この場合、すなわち連続的親水性相を有する場合、水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは、このヒドロゲル組成物の約2重量％～約15重量％を表し、この低分子量の可塑性は、このヒドロゲル組成物の約2.5重量％～約5.0重量％を表し、そしてこの親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドは、ヒドロゲル組成物の約17.5重量％～約45重量％を表す。しかし、いくつかの場合において、同一分子の存在は、低分子量の可塑性および相補的オリゴマーの両方として、作用し得る。

20

30

【0013】

別の実施形態においては、このヒドロゲル組成物としては、以下に挙げられる連続的親水性相から全体的に構成される：上記されるような水膨潤可能で、水不溶性のポリマー、好ましくはアクリル酸ポリマーまたはセルロースエステル、必要に応じて、低分子量の可塑性、および（また上記のような）より低い分子量の相補的オリゴマーと比較的高い分子量の親水性ポリマーとのブレンド。この実施形態においては、水膨潤可能で、水不溶性のポリマーが、水とに関する所望される粘着性を提供するよう選択される。すなわち、水膨潤可能で、水不溶性のポリマーが、セルロースエステルである場合、このヒドロゲル組成物は、水（例えば、湿面）と接触する前には一般的に粘着性であるが、この組成物が水分を吸収するにつれて、徐々に粘着性を失う。水膨潤可能で、水不溶性のポリマーがアクリル酸ポリマー、またはアクリル酸コポリマーである場合、一般的に水と接触する前は実質的に非粘着性であるが、湿面との接触により粘着性になる、ヒドロゲル組成物が提供される。アクリレートを含む系はまた、可逆的に乾燥され得るヒドロゲル組成物のために提供され；すなわち、存在し得る水分および任意の他溶媒の除去に続いて、この乾燥ヒドロゲルは、水添加によって、その最初の状態へと再構成され得る。

40

【0014】

これらの実施形態のいずれかにおいて、このヒドロゲル組成物としてはまた、以下の従来型の添加剤が挙げられ得る：賦形剤、防腐剤、pH調節剤、柔軟剤、増粘剤、色素、染料、屈折性粒子、安定剤、強化剤、薬学的薬剤、および浸透増強剤。これらの添加剤および

50

これらの量は、有意にこのヒドロゲル組成物の所望される化学的性質および物理的性質を妨害しないような様式で選択される。

【0015】

このヒドロゲル組成物の性質は、製造の間、1つ以上のパラメータを調節することによって、容易に制御される。例えば、このヒドロゲル組成物の粘着強度は、粘着力を上昇、低下または除消するために製造する間、制御され得る。このことは、異なる要素の型および／または量を変えることによって、また製造様式を変更することによって達成され得る。また、製造プロセスに関して、従来型の溶融押出プロセスを使用して調製される組成物は、一般に、必ずしも必要ではないが、溶液流延技術を使用して調製される組成物よりもいくらか粘着性でない。また、製造プロセスに関して、従来型の溶融押出プロセスを使用して調製されるヒドロゲル組成物は、一般に、必ずしも必要ではないが、実質的に非粘着性であるのに対して、溶液流延技術を使用して作製されるヒドロゲル組成物は、いくらかより粘着性である傾向がある。さらに、特定のヒドロゲル組成物（特に連続的親水性相を含むか、または全体的に構成される組成物）は、親水性相中の要素の相対量を変更すること（例えば、セルロースエステル量を減少させることによる）によって、または製造方法を変更すること（半透明ヒドロゲルは、溶融押出よりも、溶液流延を使用して、さらに容易に得られる）によって半透明にされ得る。さらに、このヒドロゲル組成物が水との接触により膨潤程度は、異なる水膨潤可能ポリマーを選択することによって、そして連続的親水性相を含むこれらの組成物においては、水膨潤可能で、水不溶性のポリマー 対 親水性ポリマー／相補的可塑剤のブレンドの比を調節することによって、変えられ得る

別の実施形態においては、上記されるようなヒドロゲル組成物中に活性薬剤を含む薬剤送達システムが提供され、ここでこのシステムは、体接触面および外面を有し、このヒドロゲル組成物が体接触面の領域内に存在することを伴う。この体接触面は、全体的にこのヒドロゲル組成物から構築され得、このヒドロゲル組成物は、体接触面上の中央領域に存在し得ることが好ましいが、体接触面の周囲が異なる皮膚に接触する粘着剤から構築されることを伴う。この薬剤送達システムは、活性薬剤（例えば、経皮経路または経粘膜経路を介して）の全身送達用に設計され得る。このシステムはまた、局所活性薬剤の局所投与用に設計され得る。

【0016】

関連する実施形態においては、創傷領域への適用のための基材から構築される創傷用包帯が、提供され、ここでこの基材は体接触面および外面を有し、このヒドロゲル組成物が体接触面の創傷接触領域中に存在することを伴う。ヒドロゲルを含む薬剤送達システムのように、この体接触面は、全体的にこのヒドロゲル組成物から構築され得、このヒドロゲル組成物が体接触面上の中央領域に存在することが好ましいが、この体接触面の周囲が異なる皮膚に接触する粘着剤から構築されることを伴う。この実施形態においては、このヒドロゲルは、適用の際には一般的に少なくともいくらか粘着性であるが、創傷滲出液中に存在する水吸収により、粘着性を失う。従って、これらの組成物においては、セルロースエステルを組み込むことが好ましい。

【0017】

このヒドロゲル組成物としては、本明細書中で、以下に挙げられるさらなる多数の適用においてもまた有用である：種々の型の薬学的処方物、圧力軽減クッション（これは、薬用であっても、または薬用でなくてもよい）、帯具、オストモデバイス、補綴固定手段、顔面マスク、音吸収材、振動吸収材、または衝撃吸収材など。また、このヒドロゲル組成物は、電導材を組み込むことによって電導性にされ得、従って、電導性物品、例えば、電極（例えば、経皮的な電気神経刺激、または「TENS」電極、電気外科リターン電極、またはEKGモニタリング電極）を、個体の体表面に装着するために使用され得る。

【0018】

本発明の粘着性ヒドロゲル組成物は、先行技術に関連して多数の有意な利点を提供する。特に、本発明のヒドロゲル組成物は、以下：

(1) 半透明になるように製造され得、このヒドロゲル組成物を体表面から除去すること

10

20

30

40

50

なしに人が創傷治癒の程度を見ることを可能にし；

(2) 水との接触の際に非常に高い膨潤を表し；

(3) 使用中、コールドフローを殆どないか、または全く示さず；

(4) 可逆的に乾燥される（すなわち、このヒドロゲルの最初の水和状態にあるヒドロゲルを提供するために乾燥後、水との再構成が可能となる）ように、処方され得；

(5) 処方され得、その結果、粘着性が水分の存在下で増加または減少し；

(6) 多数の状況（創傷用包帯、体表面に対する適用のための活性薬剤送達システム、圧力軽減クッションなど）において有用および可変性の生物粘着剤（bioadhesive）であり；そして

(7) 製造の間、容易に改変され、その結果、性質（例えば、粘着性、吸収性、半透水性、および膨潤性）が最適化され得る。

【0019】

（発明の詳細な説明）

（I. 定義および命名法：）

本発明を詳細に記載する前に、別に示されない場合、本発明は、特定のヒドロゲル材料または製造プロセスに限定されず、異なり得ることが理解される。本明細書中で使用される用語法は、特定の実施形態のみを記載する目的のためであり、そして限定されることを意図しないこともまた、理解される。状況を別に明確に指示しない限り、本明細書および添付される請求項において使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、複数の対象を含むことに注目すべきである。従って、例えば、「親水性ポリマー」との言及は、1種類の親水性ポリマーだけでなく、2種類以上の異なる親水性ポリマーの組み合わせまたは混合物も含み、「可塑剤」との言及は、2種類以上の異なる可塑剤の組み合わせまたは混合物、ならびに1種類の可塑剤を含み、そして「疎水性の感圧粘着剤」との言及は、2種類以上のこのような粘着剤の混合物、ならびに1種類のこのような粘着剤などを含む。

【0020】

本発明の記載または請求において、次の用語法が以下の定義に従って、使用される。

【0021】

「疎水性」ポリマーおよび「親水性」ポリマーの定義は、相対湿度100%におけるポリマーによって吸収される水蒸気量に基づく。この分類によれば、疎水性ポリマーは、100%相対湿度（「r h」）において1重量%水分までのみを吸収するのに対し、中程度の親水性ポリマーは、1～10重量%の水分を吸収し、親水性ポリマーは、10%重量%を超えて水分を吸収する能力があり、吸収性ポリマーは、そして20重量%を超えて水分を吸収する。「水膨潤可能な」ポリマーは、水媒体中での浸潤の際に、これ自体の重量の少なくとも50%重量%よりも多い水分量を吸収するポリマーである。

【0022】

本明細書中で、用語「架橋」とは、共有結合か、または非共有結合を介して生じる分子内架橋および／または分子間架橋を含む組成物をいう。「非共有」結合は、水素結合、および静電気（イオン）結合の両方を含む。

【0023】

用語「ポリマー」とは、直鎖状および分枝状ポリマー構造を含み、そしてまた、架橋ポリマーならびにコポリマー（架橋されても、また架橋されなくてもよい）を含有し、従って、ブロックコポリマー、交互コポリマー、ランダムコポリマーなどを含む。本明細書中で「オリゴマー」といわれるこれらの化合物は、約1000 Da未満の分子量（好ましくは約800 Da未満）を有するポリマーである。

【0024】

従来の意味で使用される用語「ヒドロゲル」とは、弾性ゲルを形成するために、実質的な量の水を吸収し得る水膨潤可能なポリマーのマトリックスをいい、ここで「マトリックス」は、共有結合による架橋または非共有結合による架橋によって一緒に保持される高分子の三次元的なネットワークである。水環境に配置の際、乾燥ヒドロゲルは、架橋の程度に

10

20

30

40

50

よって可能な程度まで膨潤する。

【0025】

用語「ヒドロゲル組成物」とは、ヒドロゲルを含むか、または全体的にヒドロゲルから構築されるかの、いずれかの組成物をいう。従って、「ヒドロゲル組成物」は、ヒドロゲルそれ自体だけでなく、組成物（1種類のヒドロゲルを含むだけでなく、1種類以上の非ヒドロゲル成分または非ヒドロゲル組成物、例えば、疎水性相中に分布する親水性の成分（ヒドロゲルを含み得るか、またはヒドロゲルである）を含む親水コロイド）もまた含む。

【0026】

用語「粘着」および「粘着性」は、定性的である。しかし、本明細書中で使用されるように、用語「実質的に非粘着性」「わずかに粘着性」および「粘着性」は、PKI粘着測定法、またはTRBT粘着測定法で得られた数値を使用して、以下のように数値化され得る。「実質的に非粘着性」とは、約25 g・cm/秒未満である粘着値を有するヒドロゲル組成物を意味し、「わずかに粘着性」とは、約25 g・cm/秒～約100 g・cm/秒の範囲内の粘着値を有するヒドロゲル組成物を意味し、そして「粘着性」とは、少なくとも100 g・cm/秒の範囲内の粘着値を有するヒドロゲル組成物を意味する。

【0027】

用語「水不溶性」とは、化合物または組成物の水中溶解度が5重量%未満、好ましくは3重量%未満、さらに好ましくは1重量%未満（20℃の水中で測定される）の化合物または組成物をいう。

【0028】

本明細書中で使用される用語「半透明」は、対象またはイメージが材料を通して見られ得るように、光を透過する能力がある材料を意味する。半透明材料は本明細書中で、「透明」であっても、またはそうでなくてもよく、この材料が光学的に透明感があることを意味する。用語「半透明」は、材料が「不透明」（この場合、対象およびイメージは、材料を通して見られ得ない）でないことを示す。

【0029】

本明細書中で使用される用語「活性薬剤」とは、ヒト患者に対して投与のために適した化学物質または化学化合物をいい、そして、所望される有益な効果（例えば、所望される薬理学的活性を示す）を誘導する。この用語は、例えば、治療的に効果的、予防的に効果的、および美容的に（および美容食品的に）効果的である薬剤を含む。所望される有益な効果をまた誘導する、化合物の誘導体およびアナログ、または具体的に述べられた化合物のクラスもまた含む。

【0030】

「経皮」薬剤送達とは、薬物の個体の皮膚表面への吸収を意味し、その結果、この薬物は皮膚組織を通過し、そして個体の血流の中へ入る。他に示されない場合、用語「経皮」は、「経粘膜」薬剤の投与、すなわち、薬物の個体粘膜（例えば、舌下、頬側、膈、直腸）表面への投与を含むことを意図し、その結果、この薬剤は粘膜組織を通過し、個体の血流の中に入る。

【0031】

用語「局所投与」とは、以下の場合のように活性薬剤の体表面（例えば、皮膚または粘膜）への送達を意味するためにその従来の意味で使用される：例えば、種々の皮膚障害の予防または治療における局所的な薬剤投与、美容および美容食品の適用（例えば、保湿剤、マスク、日焼け止めなど）など。局所投与は、経皮投与とは対照的に、全身的効果よりもむしろ局所的効果を提供する。

【0032】

用語「体表面」は、人体上またはヒト開口内にある任意の表面をいうために使用される。従って、「体表面」は、例として、皮膚組織または粘膜組織（例えば、粘膜上皮を有する体腔の内部表面を含む）を含む。他に示されない場合、用語「皮膚」は、本明細書中で使用される場合、粘膜組織を含むものとして解釈されるべきであり、その逆もまた同様である。

10

20

30

40

50

【0033】

同様に、用語「経皮」が本明細書中で「経皮薬剤投与」および「経皮薬剤送達システム」のように使用される場合、逆に明白に示されない場合は、「経粘膜」投与およびシステムならびに「局所」投与およびシステムの両方が同様に意図されることが理解される。

【0034】

(II. 不連続的疎水性相および不連続的親水性相を有するヒドロゲル組成物：)
第一の実施形態においては、以下のものからなるヒドロゲル組成物が提供される：

(a) 不連続的疎水性相であって、以下

(i) 疎水性ポリマー、

(ii) 可塑剤、好ましくはエラストマー、

(iii) 粘着樹脂、および

(iv) 任意の抗酸化薬を含む、不連続的疎水性相；および

(b) 不連続的親水性相であって、架橋親水性ポリマーから構成される、不連続的親水性相。

【0035】

種々の成分は、以下のとおりである：

(A. 不連続的疎水性相)

(1. 疎水性ポリマー)

疎水性ポリマーは、代表的には、疎水性の感圧粘着ポリマーであり、好ましくは熱硬化性ポリマーである。好ましい疎水性のPSAポリマーは、架橋ブチルゴムであり、ここで当該分野で周知であるように、「ブチルゴム」は、代表的には、約0.5〜3重量%の範囲内のイソプレン含有量を有するイソプレン-イソブチレンコポリマー、またはこれらの加硫バージョンもしくは改変バージョン、例えば、ハロゲン化された（臭素化されたまたは塩素化された）ブチルゴムである。特に好ましい実施形態においては、疎水性のPSAポリマーは、ポリイソブチレンで架橋されたブチルゴムである。他の適切な疎水性ポリマーとしては、例えば、以下のものが挙げられる：天然ゴム粘着剤、ビニルエーテルポリマー、ポリシロキサン、ポリイソブレン、ブタジエンアクリロニトリルゴム、ポリクロロブレン、アタックチックポリプロピレン、およびエチレン-プロピレン-ジエンターポリマー（「EPDM」または「EPDMゴム」としてもまた公知）（Uniroyal Chemical Co., Middlebury, CTからTrilene（登録商標）65およびTrilene（登録商標）67として入手可能）。また他の適切な疎水性のPSAが当業者に公知であり、そして/または適切なテキストおよび文献に記載されている。例えば、Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版、Satas編（New York: Von Nostrand Reinhold, 1989）を参照のこと。特に好ましい疎水性のポリマーは、以下の架橋ブチルゴムである：Elementis Specialties, Inc.（Hightstown, New Jersey）から入手可能なKalar（登録商標）シリーズであり、Kalar（登録商標）5200、Kalar（登録商標）5215、Kalar（登録商標）5246、およびKalar（登録商標）5275が最も好ましい。

【0036】

ほとんどの用途に対して、この架橋疎水性のポリマーは、十分に高い架橋度を有するべきであり、その結果、この組成物は、表面（例えば、皮膚のような体表面）に対する適用に続くコールドフローを示さない。当業者によって理解されるように、架橋度は、ムーニー粘度（ムーニー粘度計で測定されるような、変形に対する生ゴムまたは未加硫ゴムの抵抗測定）と関連する。より高いムーニー粘度は、より高い架橋度を示す。本明細書中で使用されるための好ましい疎水性PSAのムーニー粘度は、25℃で少なくとも20cpsであるべきであり、そして一般的に25℃で約25〜約80cpsの範囲内にあり、好ましくは25℃で約30〜約75cpsの範囲内にある。本明細書中で、好ましいKalar（登録商標）シリーズのポリマーのムーニー粘度は、次のとおりである：Kalar（登

録商標) 5200は、40~45cps; Kalar (登録商標) 5215は、47~57cps; Kalar (登録商標) 5246は、30~40cps; およびKalar (登録商標) 5275は、70~75cpsである(全て25℃)。

【0037】

疎水性のPSAの分子量は、代表的には100,000DA未満であるが、疎水性PSAの分子量は、重大な意味を持たない。必ずしも必要ではないが、このポリマーの量は一般的に、乾燥後の組成物の重量5重量%~約15重量%の範囲内、好ましくは約7.5重量%~約12重量%の範囲内、最も好ましくは約7.5重量%~約10重量%の範囲内を表す。

【0038】

(2. 可塑剤)

疎水性相作用の可塑剤の成分は、必ずしも必要ではないが、好ましくは、可塑剤としてだけでなく、希釈剤としても作用するエラストマーポリマーである。「可塑化」とは、この成分が「疎水性ポリマー」のガラス転移温度を低下させ、かつこの熔融粘度を減少させることを意味する。適切な可塑化エラストマーは、天然エラストマーポリマーおよび合成エラストマーポリマーであり、以下のものが挙げられる: ABブロックコポリマー、ABAブロックコポリマー、および「マルチアームド」(AB)_xブロックコポリマーであり、例えば、Aがポリマー化セグメントまたはアリアルが置換したビニルモノマー、好ましくはスチレン、 α -メチルスチレン、ビニルトルエンなどを含む「ブロック」であり、Bは、エラストマー共役ポリブタジエンブロックまたはポリイソブレンブロックであり、そして、xは、3以上の数値を有する。好ましいエラストマーは、ブタジエンベースのポリマーおよびイソブレンベースのポリマー、特にスチレン-ブタジエン-スチレン(SBS)ブロックコポリマー、スチレン-ブタジエン(SB)ブロックコポリマー、スチレン-イソブレン-スチレン(SIS)ブロックコポリマー、およびスチレン-イソブレン(SI)ブロックコポリマーであり、ここで「S」がポリマー化セグメント、またはスチレンモノマーの「ブロック」を示し、「B」は、ポリマー化セグメント、またはブタジエンモノマーのブロックを示し、そして「I」は、ポリマー化セグメント、またはイソブレンモノマーのブロックを示す。他の適切なエラストマーは、SEBS骨格(ここで、「E」および「B」は各々、エチレンおよびブチレンのポリマー化ブロックである)およびIおよび/またはSアームを有する放射状ブロックコポリマーを含む。天然ゴム(ポリイソブレン)および合成ポリイソブレンもまた使用され得る。

【0039】

本発明の実施に有用な商業的に利用可能なエラストマーとしては、以下に挙げられる直鎖状のSISブロックコポリマーおよび/またはSIブロックコポリマー: 例えば、Nippon Zeon Company, Ltd (U. S. 販売所-Louisville, Ky.) から入手可能なQuintac (商標登録) 3433、およびQuintac (商標登録) 3421; Exxon Chemical Co. (Houston, Tex.) およびDow Chemical Co. (Midland Mich.) と協力関係のDexcoから入手可能なVector (商標登録) DPX559, Vector (商標登録) 4111およびVector (商標登録) 4113; およびShell Chemical Co. (Houston, Tex.) から入手可能なKraton (商標登録) ゴム(例えば、Kraton 604x, Kraton D-1107, Kraton D-1117、およびKraton D-1113)。Kraton D-1107は、SIブロックを重量で約15%含む優先的なSISエラストマーである。Kraton D-1320xは、市販される(SI)_xI_yマルチアームドブロックコポリマーの1例であり、いくつかのアームは、ポリイソブレンブロックである。市販されるブタジエンベースのエラストマーとしては、以下のものが挙げられる: SBSゴムおよび/またはSBゴム(例えば、Shell Chemical Co. から入手可能なKraton D-1101, Kraton D-1102およびKraton D-1118X); Housemex, Inc. (Houston, Tex.) から入手可能なS

10

20

30

40

50

olprene (商標登録) 1205 (SBブロックコポリマー) ; および Kraton
TKG-101 (時々「Tacky G」といわれる) (SEBS骨格およびIおよび
/またはSIアームを有する放射状ブロックコポリマー (E=エチレンブロック ; B=
ブチレンブロック)) 。

【0040】

他の可塑剤がまた、使用され得、以下の低分子量の可塑剤が挙げられるが、これらに限定
されなく、ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジプロピルフタレート、ジ(2-
エチルヘキシル)フタレート、ジイソプロピルフタレート、ジアミルフタレートおよびジ
カプリルフタレートによって表されるようなジアルキルフタレート、ジシクロアルキルフ
タレート、ジアリールフタレートおよび混合アルキル-アリールフタレート ; アルキルホ
スフェートおよびアリールホスフェート (例えば、トリブチルホスフェート、トリオク
チルホスフェート、トリクレシルホスフェート、およびトリフェニルホスフェート) ; アル
キルシトレートおよびシトレートエステル (例えば、トリメチルシトレート、トリエチル
シトレート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、およびトリヘキシ
ルシトレート) ; アルキルアジペート (例えば、ジオクチルアジペート、ジエチルアジペ
ート、ジ(2-メチルエチル)アジペート、およびジヘキシルアジペート) ; ジアルキル
タートレート (例えば、ジエチルタートレートおよびジブチルタートレート) ; アルキル
セバケート (例えば、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケートおよびジノニルセバケ
ート) ; アルキルスクシネート (例えば、ジエチルスクシネートおよびジブチルスクシネ
ート) ; アルキルグリコレート、アルキルグリセロレート、グリコールエステルおよびグ
リセロールエステル (例えば、グリセロールジアセテート、グリセロールトリアセテート
(トリアセチン)、グリセロールモノラクテートジアセテート、メチルフタリルエチルグ
リコレート、ブチルフタリルブチルグリコレート、エチレングリコールジアセテート、エ
チレングリコールジブチレート、トリエチレングリコールジアセテート、トリエチレング
リコールジブチレートおよびトリエチレングリコールジプロピオネート ; および低分子
量ポリアルキレングリコール (分子量300~600) (例えば、ポリエチレングリコール
400 ; およびこれらの混合物) 。

【0041】

この組成物中に存在する可塑剤の量は、所望される粘着度に依存するが、一般的に乾燥後
、この組成物の約25重量%~約45重量%の範囲内、好ましくは約25重量%~約40
重量%の範囲内、至適には約30重量%の範囲内を表す。

【0042】

(3. 粘着樹脂)

粘着樹脂は、かなり高いガラス転移温度を有する比較的 low 分子量の樹脂である (一般的に
約50, 000未満の重量平均分子量)。粘着樹脂としては以下のものが挙げられる : 例
えば、ロジン誘導体、テルペン樹脂、および合成的に生成された石油樹脂または天然に生
成された石油樹脂。本明細書中で好ましい粘着樹脂は、一般的に以下の群から選択される
: Hercules から入手可能な非極性の粘着樹脂 (例えば、Regalrez (商標
登録) 1085 (水素化された炭化水素樹脂)) および Regalite (商標登録) Resin
(例えば、Regalite (商標登録) 1900) 、Exxon Chemical Company から入手可能な
Escorez 1304 (炭化水素樹脂でもある) および Escorez (商標登録) 1102、Goodyear Tire and
Rubber から入手可能な Wingtack (商標登録) 95 (合成ポリテルペン樹脂)
)、または Wingtack (商標登録) 85。この樹脂は、乾燥ヒドロゲル組成物に比
して約5重量%~約15重量%、好ましくは約7.5重量%~約12重量%、そして
好ましくは約7.5重量%~約10重量%を表す。強い粘着力が所望される場合、より
多量の樹脂が使用されるべきである。理想的には、樹脂対疎水性のPSAの重量比は
、約40:60~約60:40の範囲内にある。

【0043】

(4. 任意の抗酸化薬)

10

20

30

40

50

抗酸化薬を混合することは任意であるが、好ましい。抗酸化薬は、ヒドロゲル組成物の酸化的安定性を増強するために作用する。熱、光、不純物、および他の要素は、全てこのヒドロゲル組成物の酸化を生じ得る。従って、理想的には抗酸化薬は、処理および／または貯蔵の間、光誘導酸化、化学誘導酸化、および熱で誘導される酸化的分解に対して保護するべきである。当業者によって理解されるように酸化的分解は、ペルオキシラジカルの生成を含み、これは次々と有機物質と反応して、ヒドロペルオキシドを形成する。第一の抗酸化薬は、ペルオキシラジカル捕捉剤であるのに対し、第二の抗酸化薬はヒドロペルオキシドの分解を誘導し、従ってヒドロペルオキシドによる分解から物質を保護する。ほとんどの第一の抗酸化薬が立体障害フェノールであり、そして本明細書中で使用される好ましいこのような化合物は、以下のものである：テトラキス〔メチレン（3，5-ジ-tert-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ヒドロキシナメート）〕メタン（例えば、Ciba-Geigy Corp., Hawthorne, NY）からの Irganox（登録商標）1010、および1，3，5-トリメチル-2，4，6-トリス〔3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル〕ベンゼン（例えば、Ethyl Corp. からの Ethnox（登録商標）330）。第一の抗酸化薬を置換し得るか、または補足し得る特に好ましい第二の抗酸化薬は、トリス（2，4-ジ-tert-ブチルフェニル）ホスファイト（例えば、Ciba-Geigy Corp. からの Irgafos（登録商標）168）である。他の抗酸化薬としては、本明細書中でまた有用である多機能的抗酸化薬が挙げられるが、これらに限定されない。多機能的抗酸化薬は、第一および第二の抗酸化薬の両方として作用する。Ciba-Geigyによって製造された Irganox（登録商標）1520 Dは、多機能抗酸化薬の1例である。ビタミンE抗酸化薬（例えば、Ciba-Geigyによって販売される Irganox（登録商標）E17）もまた、本発明のヒドロゲル組成物において有用である。他の適切な抗酸化薬として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、トコフェロールアセテート、プロピルガレート、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ビス（1，2，2，6，6-ペンタメチル-4-ピペリジニル）-（3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル）ブチルプロパジオエート、（Ciba-Geigy Corp. から Tinuvin（登録商標）144として入手可能な）またはオクタデシル3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシヒドロキシナメート（オクタデシル3-（3'，5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシフェニル）プロピオネートとしてもたゞ知）（Uniroyal Chemical Co., Middlebury, CTから Naugard（登録商標）76として入手可能）およびビス（1，2，2，6，6-ペンタメチル-4-ピペリジニルセバケート）（Ciba-Geigy Corp. から Tinuvin（登録商標）765として入手可能）の組み合わせ。好ましくは、抗酸化薬は、ヒドロゲル組成物の約2重量％までの量で存在し；代表的には、抗酸化薬の量は、約0.05重量％～約1.5重量％の範囲内にある。

【0044】

（B. 不連続的親水性相）

不連続的親水性相は、乾燥ヒドロゲル組成物のおよそ25重量％～65重量％、好ましくは30重量％～55重量％、最も好ましくは30重量％～40重量％を表し、そして保存および使用の標準状況下で水不溶性である架橋親水性のポリマーからなるが、水膨潤可能である。架橋度がこのポリマーが、この組成物を製造する間、溶融しないように選択され、その結果、親水性相は最終産物中に不連続のままであることを確実にする。不連続的親水性相のための適切なポリマーとしては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：架橋セルロースポリマー（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）；（架橋アクリル酸ポリマーおよび架橋アクリル酸コポリマー；カルボマー（すなわち、ヒドロキシ化ビニルポリマーはまた、「インターポリマー」といい、ショ糖のポリアルキルエーテルとのモノオレフィンアクリル酸モノマーの架橋によって調製される（B. F. Goodrich Chemical Companyから商標名 Carbo-pol 50

(登録商標)の下で市販される) ; 架橋アクリルアミド-アクリル酸ナトリウムコポリマー ; ゼラチン ; 野菜多糖類 (例えば、アルギン酸、ペクチン、カラゲナン、またはキサンタン) ; デンプンおよびデンプン誘導体 ; およびガラクトマンナンならびにガラクトマンナン誘導体。

【0045】

不連続的親水性相を形成するために適切な好ましいポリマーは、天然あるいは合成のいずれかの多糖類に基づく。この分類による物質としては、以下のものが挙げられる : 例えば、水不溶性で、水膨潤可能な化合物を提供するために架橋された通常水溶性のセルロース誘導体 (例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC)、架橋ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、架橋された部分的な遊離酸CMC)、およびアクリルアミドを移植されたグアールガムおよびビニル化合物とのアクリル塩の組み合わせ (例えば、メチレンビスアクリルアミド)。上記の分類の中で、さらに好ましい物質は、架橋CMC誘導体であり、特に架橋CMCナトリウムおよび架橋HECである。

【0046】

CMCナトリウムは、セルロースに関して二官能性である多数の試薬のいずれかと架橋され得る。CMCナトリウムに適用可能な架橋方法が米国特許第3,168,421号、および同3,589,364号において考察されている。セルロースに関する二官能性である試薬は、ホルムアルデヒド試薬、エピクロロヒドリン試薬、およびジエポキシド試薬を含む。エピクロロヒドリンは、部分的に有用な架橋剤である。架橋は、参考にした特許で教示された湿式方法または乾式方法のいずれかによって達成され得る。いずれかの技術は、水不溶性であるが水膨潤可能なポリマーを生成する。

【0047】

架橋CMCナトリウムもまた、「部分的遊離酸CMC」を調製するための未架橋で、エステル化ポリマー (すなわち、CMCナトリウム自体) の部分的酸性化、続く乾燥によって、架橋剤の必要なく提供され得る。乾燥プロセスの間、部分的に遊離酸であるCMCの遊離酸性基は、例えば、米国特許第4,128,692号に記載されているように、内部エステル化反応を介して架橋する。部分的に遊離酸のあるCMCの調製は、当該分野では公知であり、そして米国特許第3,379,720号に記載されている。

【0048】

特に、好ましい架橋親水性ポリマーは、架橋CMCナトリウムであり、Hercules, Inc. の一部門であるAqualonからAquasorb (商標登録) A500として入手可能である。

【0049】

(C. 任意の添加剤)

ヒドロゲル組成物としては、従来型の添加物が以下にまた、挙げられ得る : 例えば、賦形剤、防腐剤、pH調整剤、柔軟剤、増粘剤、色素、染料、屈折性粒子、安定剤、強化剤、脱粘着剤、薬学的薬剤、および浸透増強剤。粘着力は、減少されるか、または消去される実施形態では、従来型の脱粘着剤もまた、使用され得る。これらの添加剤およびこれらの量は、このような方法で選択されるので、これらは、このヒドロゲル組成物の所望される化学的性質および物理学的性質を十分には妨害しない。

【0050】

この粘着剤が皮膚表面上あるいは他の体表面上にある場合、吸収賦形剤は、水和度を制御するために有利に組みこまれ得る。このような賦形剤としては、以下のものが挙げられ得る : 微小結晶性セルロース、タルク、乳糖、カオリン、マンニトール、コロイドシリカ、アルミナ、酸化亜鉛、酸化チタン、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、疎水性デンプン、硫酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸カルシウム二水和物、織布紙および不織布紙および木綿素材。他の適切な賦形剤は、不活性であり (すなわち、実質的に非吸収性)、そして、以下のものが挙げられる : 例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタンポリエーテルアミドのコポリマー、ポリエステルならびにポリエステルコポリマー、ナイロンおよびレーヨン。好ましい賦形剤

10

20

30

40

50

は、コロイドシリカ（例えば、Cab-O-Sil（登録商標）（Cabot Corporation, Boston MA））である。

【0051】

防腐剤は、1例として、以下のものが挙げられる：p-クロロ-m-クレゾール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエチルアルコール、クロロブタノール、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、4-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、ペンザルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、クロロヘキシジニアセテートまたはグルコネート、エタノール、およびプロピレングリコール。

【0052】

pH調整剤として有用な化合物としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：グリセロール緩衝液、クエン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはクエン酸-リン酸緩衝液もまた、ヒドロゲル組成物のpHが個体の体表面のpHと適合することを確実にするために含まれ得る。

【0053】

適切な柔軟剤としては、以下のものが挙げられる：クエン酸エステル（例えば、トリエチルシトレートまたはアセチルトリエチルシトレート）、酒石酸エステル（例えば、ジブチルタータレート）、グリセロールエステル（例えば、グリセロールジアセテートおよびグリセロールトリアセテート）；フタル酸エステル（例えば、ジブチルフタレートおよびジエチルフタレート）；および/または親水性の界面活性薬剤、好ましくは親水性の非イオン界面活性薬剤（例えば、糖の部分脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪アルコールエーテル、およびポリエチレングリコールソルビタン-脂肪酸エステル）。

【0054】

本明細書中で好ましい増粘剤は、天然に存在する化合物、またはこれらの誘導体であり、例として以下のものが挙げられる：コラーゲン；ガラクトマンナン；デンプン；デンプン誘導体および加水分解物；セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース）；コロイド性ケイ酸；および糖（例えば、乳糖、ショ糖、果糖およびグルコース）。合成増粘剤（例えば、ポリビニルアルコール、ビニルピロリドン-ビニルアセテート-コポリマー、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール）もまた、使用される。

【0055】

適切な薬理学的活性薬剤および任意の浸透増強剤は、下記の第V節に記載されている。

【0056】

（I I I）不連続的疎水性相および不連続的親水性相を有するヒドロゲル組成物：代替の実施形態においては、以下のものからなるヒドロゲル組成物が、提供される：

（a）不連続的疎水性相であって、以下：

（i）架橋疎水性ポリマー、

（i i）可塑剤（好ましくは、エラストマー）、

（i i i）粘着樹脂、および

（i v）任意の抗酸化薬を含む不連続的疎水性相；ならびに

（b）連続的親水性相であって、以下：

（i）水膨潤可能で、水不溶性のポリマー、

（i i）親水性ポリマーに水素結合し得る相補的オリゴマーと親水性ポリマーのブレンド、および

（i i i）任意の低分子量の可塑剤を含む連続的親水性相。

【0057】

この実施形態においては、不連続的疎水性相の成分は、第I I節に記載されているとおりであり、ここで考察される任意の添加剤は、同様にこの実施形態中に存在し得る。しかし、ここでこの親水性相は、不連続的よりもむしろ連続的であり、そして次の成分から構成

10

20

30

40

50

される：水膨潤可能で、水不溶性のポリマー；親水性ポリマーに水素結合し得る相補的オリゴマーとの親水性ポリマーのブレンド、および任意の低分子量の可塑剤。

【0058】

水性液体中に含浸されるが、選択されたpH範囲内（一般的に少なくとも約7.5～8.5のpHまでの）で水不溶性である場合、この水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは、少なくとも、いくらかの程度で膨潤し得る。このポリマーは、例えば、以下のセルロースエステルから構成され得る：セルロースアセテート、セルロースアセートプロピオネート（CAP）、セルロースアセートブチレート（CAB）、セルロースプロピオネート（CP）、セルロースブチレート（CB）、セルロースプロピオネートブチレート（CPB）、セルロースジアセート（CDA）、セルローストリアセート（CTA）など。これらのセルロースエステルは、米国特許第1,698,049号、同1,683,347号、同1,880,808号、同1,880,560号、同1,984,147号、同2,129,052号、および同3,617,201号に記載されており、そして、当該分野における公知技術または商業的に得られる技術を使用して、調製され得る。本明細書中で適切な市販されるセルロースエステルとしては、以下のものが挙げられる：CA 320、CA 398、CAB 381、CAB 551、CAB 553、CAP 482、CAP 504（全てEastman Chemical Company, King sport, Tennから入手可能である）。このようなセルロースエステルは、代表的に多くの平均分子量（約10,000と約75,000との間）を有する。

【0059】

一般的にいえば、このセルロースエステルは、セルロースとセルロースエステルモノマー単位との混合物を含み、これには以下のものが挙げられる；例えば、市販されるセルロースアセートブチレートは、セルロースアセートモノマー単位ならびにセルロースブチレートモノマー単位および未エステル化セルロース単位を含む。本明細書中で好ましいセルロースエステルは、以下に示されるようなブチルセルロース含量、プロピオニルセルロース含量、アセチルセルロース含量、および未エステル化（OH）セルロース含量を有するセルロースアセートプロピオネート組成物およびセルロースアセートブチレート組成物である：

【0060】

【表17】

	ブチレート (%)	アセチル (%)	OH (%)	MW (g/モル)	T _g (°C)	T _m (°C)
セルロースアセート	17-52	2.0-	1.1-4.8	12,000-	96-	130-240
ブチレート		29.5		70,000	141	

	プロピオネート (%)	アセチル (%)	OH (%)	MW (g/モル)	T _g (°C)	T _m (°C)
セルロースアセート	42.5-	0.6-1.5	1.7-5.0	15,000-75,000	142-159	188-210
プロピオネート	47.7					

好ましい分子量、ガラス転移温度（T_g）および溶融温度（T_m）もまた、示される。また、適切なセルロースポリマーは、重量で60/40のフェノール/テトラクロロエタン溶液100ml中0.5gグラムのサンプルに対して25°Cの温度で、測定される場合、代表的に約0.2～約3.0デシリットル/グラムの固有粘度（I.V.）、好ましく

は約1〜約1.6デシリットル／グラムの固有粘度を有する。

【0061】

他の好ましい水膨潤可能ポリマーは、アクリル酸ポリマーであり、一般的に以下のものから形成される：アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチルおよび／または他のビニルモノマー。適切なアクリル酸ポリマーは、上記で示されるようにRohm Pharma (ドイツ) から商標名「Eudragit」に基づいて入手可能なこれらのコポリマーである。このEudragitシリーズ (Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S、Eudragit RL、Eudragit RS およびEudragit NE) のコポリマーは、有機溶媒中、可溶化されたものとして、水性分散液中でまたはドライパウダーとして入手可能である。好ましいアクリル酸ポリマーは、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルのコポリマー (例えば、Eudragit LシリーズのポリマーおよびEudragit Sシリーズポリマー) である。特に好ましいこのようなコポリマーは、Eudragit L-30D-55およびEudragit L-100-55である (後者のコポリマーは、水を用いて再構成され得るEudragit L-30D-55の噴霧乾燥形態である)。このEudragit L-30D-55コポリマーおよびEudragit L-100-55コポリマーの分子量は、約135,000 Daであり、約1:1の遊離カルボキシル基 対 エステル基の比を有する。このコポリマーは、一般的に5.5以下のpHを有する水性液体中で不溶である。別の特に適切なメタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマーは、Eudragit S-100であり、これは、Eudragit L-30D-55と、遊離カルボキシル基対エステル基の比が約1:2である点で異なる。Eudragit S-100は、5.5以下のpHで不溶性であるが、Eudragit L-30D-55と異なり、5.5〜7.0の範囲内のpHを有する水性液体中で不十分に溶解する。このポリマーは、pH 7.0以上で溶解する。Eudragit L-30D-55とEudragit S-100との間でpH-依存溶解性プロフィールを有するEudragit L-100もまた、6.0以下のpHで不溶性である範囲で使用され得る。Eudragit L-30D-55、Eudragit L-100-55、Eudragit L-100、およびEudragit S-100は、類似のpH依存溶解性を有する他の受け入れられるポリマーと交換され得ることが当業者によって理解される。

【0062】

連続的な親水性相の第二の成分は、この親水性ポリマーに水素結合する能力を有し、そして同様にこの親水性ポリマーに必要に応じてイオン結合または共有結合する能力を有する相補的なオリゴマーとの親水性ポリマーのブレンドである。適切な親水性ポリマーとしては、以下のものが挙げられる：N-ビニルラクタムモノマーから誘導された繰返し単位、カルボキシビニルモノマーから誘導された繰返し単位、ビニルエステルモノマーから誘導された繰返し単位、カルボキシビニルモノマーのエステルから誘導された繰返し単位、ビニルアミドモノマーから誘導された繰返し単位、および／またはヒドロキシビニルモノマーのエステル。このようなポリマーとしては、例として以下のものが挙げられる：ポリ (N-ビニルラクタム)、ポリ (N-ビニルアクリルアミド)、ポリ (N-アクリルアクリルアミド)、置換および未置換のアクリル酸ポリマー、およびメタクリル酸ポリマー、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルアミン、これらのコポリマーならびに他の型の親水性モノマー (例えば、ビニルアセテート) とのコポリマー。

【0063】

本明細書中で有用なポリ (N-ビニルラクタム) は、好ましくは非架橋の、N-ビニルラクタムモノマー単位のホモポリマーまたはコポリマーであり、N-ビニルラクタムモノマー単位は、ポリ (N-ビニルラクタム) コポリマーの全てのモノマー単位の大部分を占める。本発明と組み合わせ使用のために好ましいポリ (N-ビニルラクタム) は、以下のN-ビニルラクタムモノマーの1つ以上の重合によって調製される：N-ビニル-2-ピロリドン；N-ビニル-2-バレロラクタム；およびN-ビニル-2-カプロラクタム。

N-ビニルラクタムモノマー単位を有する、有用な非-N-ビニルラクタムモノマーの限定されない例としては、以下のものが挙げられる：N、N-ジメチルアクリルアミド、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリルアミド、2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸、またはその塩、およびビニルアセテート。

【0064】

ポリ(N-アルキルアクリルアミド)としては、例として、以下のものが挙げられる：ポリ(メタクリルアミド)およびポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAM)。

【0065】

カルボキシビニルモノマーのポリマーは、代表的に、以下：アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸、イタコン酸および無水物、1,2-ジカルボン酸(例えば、マレイン酸もしくはフマル酸)、無水マレイン酸、またはこれらの混合物から形成され、このクラス内の好ましい親水性ポリマーとしては、ポリアクリル酸およびポリメタクリル酸が挙げられ、ポリアクリル酸が最も好ましい。

【0066】

本明細書中の好ましい親水性ポリマーは、以下のものである：ポリ(N-ビニルラクタム)、特にポリビニルピロリドン(PVP)およびポリ(N-ビニルカプロラクタム)(PVCap)；ポリ(N-ビニルアセトアミド)、特にポリアセタミド自体；カルボキシビニルモノマーのポリマー、特にポリアクリル酸およびポリメタクリル酸のポリマー；なら

【0067】

親水性ポリマーの分子量は、重大な意味を持たない；しかし、親水性ポリマーの数平均分子量は、一般的に約100,000~約2,000,000の範囲内、さらに代表的には約500,000~1,500,000範囲内にある。オリゴマーは、親水性ポリマーに水素結合する能力を有する点で、この親水性ポリマーに対して「相補的」である。好ましくは、この相補的オリゴマーは、水酸基、アミノ基またはカルボキシル基で終結する。このオリゴマーは、代表的に-約100℃~約30℃の範囲内のガラス転移温度 T_g を有し、約20℃よりも低い融点 T_m を有する。このオリゴマーはまた、非結晶性であり得る。親水性ポリマーとこのオリゴマーとの間の T_g 値の相違は、好ましくは約50℃よりも高く、さらに好ましくは約100℃よりも高く、そして最も好ましくは、約150℃~約300℃の範囲内にある。この親水性ポリマーおよび相補的オリゴマーは、適合する(すなわち、1つの T_g (未混合成分の T_g 間の中間)を示す均一ブレンドを形成する能力がある)べきである。一般的に、このオリゴマーは約45~約800の範囲内、好ましくは、約45~約600の範囲内の分子量を有する。適切なオリゴマーの例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：低分子量のポリアルコール(例えば、グリセロール)、オリゴアルキレングリコール(例えば、エチレングリコールおよびプロピレングリコール)、エーテルアルコール(例えば、グリコールエーテル)、アルカンジオール(ブタンジオールからオクタジオールまでの、ポリアルキレングリコールのカルボキシル末端誘導体およびアミノ末端誘導体を含む)。カルボキシル末端のポリエチレングリコールが、必要に応じて本明細書中で好まれ、そして約300~約600の範囲内の分子量を有するポリエチレングリコールは、最適な相補的オリゴマーである。

【0068】

1つの化合物(約300~約600の範囲内の分子量を有する、例えば、ポリエチレングリコールのような低分子量のポリアルキレングリコール)が、相補的オリゴマーおよび低分子量可塑剤の両方として作用し得ることが、前記から理解される。

【0069】

同一人に譲渡された、2002年3月28日に公開された米国特許公開第2002/0037977号で考察されたように、上記のブレンド中の親水性ポリマー対相補的オリゴマーの比は、接着強度および結合力の両方に影響を与える。上記の公開で説明されたよ

10

20

30

40

50

うに、この相補的オリゴマーは、親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドのガラス転移を、F_{o x}式（式（１）に与えられる）によって予測される程度よりも大きな程度まで減少させる。

【 0 0 7 0 】

【 数 １ 】

$$(1) \quad \frac{1}{T_{g \text{ predicted}}} = \frac{w_{p o l}}{T_{g p o l}} + \frac{w_{p i}}{T_{g p i}}$$

ここで、 $T_{g \text{ predicted}}$ は、親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドの予測されるガラス転移温度であり、 $w_{p o l}$ は、このブレンド中の親水性ポリマー中の重量割合であり、 $w_{p i}$ は、このブレンド中の相補的オリゴマーの重量割合であり、 $T_{g p o l}$ はこの親水性ポリマーのガラス転移温度であり、そして $T_{g p i}$ は、この相補的オリゴマーのガラス転移温度である。特許公開でも説明されているように、最適化された接着強度および結合力を有する接着組成物が、 $T_{g \text{ predicted}}$ からの所定偏差を得るために、これらの成分およびこれらの相対量を選択することによって、親水性ポリマーおよび相補的オリゴマーから調製され得る。一般的にいえば、接着を最大化するために、 $T_{g \text{ predicted}}$ からの所定の偏差が最大の負の偏差であるのに対して、接着を最小化するためには、 $T_{g \text{ predicted}}$ からの任意の負の偏差が最小化される。必要に応じて、この相補的オリゴマーは、親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドの約 2.5 重量％～約 7.5 重量％、好ましくは約 3.0 重量％～約 6.0 重量％を占め、そして対応して、この親水性ポリマーは、親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドの約 7.5 重量％～約 2.5 重量％、好ましくは、約 7.0 重量％～約 4.0 重量％を占める。

【 0 0 7 1 】

この相補的オリゴマー自体は、可塑剤として作用するが、添加された可塑剤を組み入れることは、一般に必ずしも必要ではない。しかし、この組成物の中にさらなる低分子量可塑剤を含めることは任意であり、いくつかの場合、有利であり得る。適切な低分子量可塑剤としては、第 I I A . 2 節で前記されたものが、すなわち挙げられる：ジアルキルフタレート、ジシクロアルキルフタレート、ジアリルフタレート、および混合アルキルアリールフタレート（ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジプロピルフタレート、ジ（2-エチルヘキシル）フタレート、ジイソプロピルフタレート、ジアミルフタレートおよびジカプリルフタレートによって代表される）；アルキルホスフェートおよびアリールホスフェート（例えば、トリブチルホスフェート、トリオクチルホスフェート、トリクレシルホスフェート、およびトリフェニルホスフェート）；アルキルシトレートおよびシトレートエステル（例えば、トリメチルシトレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、およびトリヘキシルシトレート）；ジアルキルアジペート（例えば、ジオクチルアジペート（DOA）；またビス（2-エチルヘキシル）アジペートともいわれる）、ジエチルアジペート、ジ（2-メチルエチル）アジペート、およびジヘキシルアジペート；ジアルキルタートレート（例えば、ジエチルタートレートおよびジブチルタートレート）；ジアルキルセバケート（例えば、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケートおよびジノニルセバケート）；ジアルキルスクシネート（例えば、ジエチルスクシネートおよびジブチルスクシネート）；アルキルグリコレート、アルキルグリセロール、グリコールエステルおよびグリセロールエステル（例えば、グリセロールジアセテート、グリセロールトリアセテート（トリアセチン）、グリセロールモノラクトートジアセテート、メチルフタリルエチルグリコレート、ブチルフタリルブチルグリコレート、エチレングリコールジアセテート、エチレングリコールジブチレート、トリエチレングリコールジアセテート、トリエチレングリコールジブチレートおよびトリエチレングリコールグリコールジブチレート）；およびこれらの混合物。連続的親水性相用の好ましい低分子量可塑剤は、トリエチルシトレート、ジエチルフタレート、およびジオクチルアジペートであり、ジオクチルアジペートが最も好ましい。

【0072】

適切な比の水膨潤可能で、水不溶性のポリマー、低分子量可塑剤および親水性ポリマー／相補的ポリマーブレンドを用いて、この実施形態におけるヒドロゲル組成物は、半透明に作製され得る。具体的には、各々の成分の相対量は、半透明の組成物を達成するために以下のようにあるべきである：

水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは約2重量％～約15重量％、好ましくは、セルロースエステルについては、約5重量％～約15重量％であり；

任意の低分子量可塑剤は、存在する場合、約2.5重量％～約5.0重量％であり；そして

親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドは、約17.5重量％～約45重量％である 10

【0073】

(IV. 連続的親水性相から全体的に構成されるヒドロゲル組成物)：

第II.B節に考察されるように、任意の添加剤が、含まれ得るが、別の実施形態においては、ヒドロゲル組成物は、疎水性相を含まないが、代わりに連続的な親水性相から全体的に構成される。この疎水性相は、第III節に記載されるような、水膨潤可能で、水不溶性のポリマー、低分子量可塑剤として作用し得る相補的オリゴマーとの親水性ポリマーのブレンド、必要に応じてさらなる低分子量可塑剤を含む。この実施形態においては、ブレンド中の親水性ポリマーは、第III節に記載されているとおりであり、そして相補的オリゴマーは、ポリエチレングリコール400のような低分子量のポリアルキレングリコール（分子量300～600）であり、そしてまた、低分子量可塑剤として作用され得る 20

あるいは、異なる化合物がさらなる低分子量の可塑剤として組み込まれ得、この場合、第III節に記載される低分子量可塑剤のいずれかが使用され得る。

【0074】

この水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは、第III節に記載されているように、好ましくはセルロースエステルまたはアクリル酸もしくはアクリル酸のポリマーもしくはコポリマーである。しかし、これらのヒドロゲル組成物に関しては、溶液流延技術を使用して調製される場合、この水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは、より強い結合力を提供し、従ってフィルム形成を促進するよう選択されるべきである（一般的に、例えば、セルロースアセテートプロピオネートは、セルロースアセテートブチレートよりも強い程度まで結合力を改善する傾向がある）。 30

【0075】

必要に応じて、半透明を達成するために、このヒドロゲル組成物中の各成分の相対量は、次のとおりである：

水膨潤可能で、水不溶性のポリマーは、約30重量％～約40重量％であり；

親水性ポリマーは、約25重量％～約30重量％であり、

低分子量可塑剤および／または相補的オリゴマーは、約30重量％～約35重量％である。

【0076】

この実施形態においては、水膨潤可能で、水不溶性のポリマーがアクリル酸もしくはアクリレートポリマーである場合、可逆的に乾燥され得るヒドロゲルが、提供される（すなわち、水および任意の他の溶媒を除去後、この乾燥ヒドロゲルは、水添加によって、その最初の状態に再構成され得る。さらに、アクリル酸／アクリルレートの水膨潤可能ポリマーを用いて調製される親水性ヒドロゲルは、水と接触する前は概して実質的に非粘着性であるが、湿面との接触の際に粘着性になる。この特質は、このヒドロゲルが粘着性になり、そして、この表面上に粘着する前またはその時点での、表面上での配置または再配置を可能にする。さらに、アクリレートポリマー 対 親水性ポリマー／相補的オリゴマーブレンドの比が選択され得、水性環境中の膨潤速度および膨潤程度は、所定のpH依存性を有するが、アクリレート含有組成物は、8.5未満のpHで水中または他の水性液中のヒドロゲル組成物の含浸の際に約400％～約1500％の範囲内の膨潤を一般的に提供し得 50

る。

【0077】

対照的に、水膨潤可能なポリマーとしてセルロースエステルを組み込むことは、湿面への適用の前に、このヒドロゲルを粘着性にするが、水吸収の際には非粘着性にする。粘着性の低下が創傷からの製品の最終的な除去のために所望される場合、このような組成物は、創傷用包帯に特に有用であることが、理解される。

【0078】

(V. 活性薬剤を含むヒドロゲル組成物：)

上記されるヒドロゲル組成物のいずれかは、活性薬剤を含むよう改変され得、活性薬剤がこのヒドロゲル組成物を透過する関係で体表面に適用される場合、これによって活性薬剤送達システムとして作用する。本発明のヒドロゲル組成物の中に「ロードされる」活性薬剤の放出は、膨潤により制御される拡散機構を介する水の吸収および薬剤の脱離の両方を代表的に含む。活性薬剤を含むヒドロゲル組成物は、例として、経皮薬物送達システム、創傷用包帯、局所的薬学的処方物、移植された薬剤送達システム、経口投薬形態などに使用され得る。

【0079】

本発明のヒドロゲル組成物中に組み込まれ得、そして全身的に送達され得る適切な活性薬剤（例えば、薬物の全身的投与に適した経皮投薬形態、経口投薬形態、または他の投薬形態）としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：興奮剤；鎮痛剤；麻酔剤；関節炎治療剤；呼吸用薬物（喘息鎮静薬を含む）；抗癌剤（抗新生物剤を含む）；抗コリン作用性剤；抗痙攣薬；抗うつ剤；抗糖尿病薬；止瀉薬；駆虫薬；抗ヒスタミン剤；抗高脂血症剤；抗高血圧剤；抗感染薬（例えば、抗生物質および抗ウイルス剤）；抗炎症剤；抗偏頭痛用製剤；制嘔吐剤；抗振せん麻痺薬；鎮痙薬；抗精神痛薬；解熱薬；鎮痙薬；抗結核薬；抗潰瘍剤；抗ウイルス剤；抗不安薬；食欲抑制剤；注意欠陥障害（ADD）用薬物および注意欠陥過活動性障害（ADHD）用薬物；心血管用製剤（例えば、カルシウムチャネル遮断薬、抗狭心症薬、中枢神経系（CNS）用薬、ベータ遮断薬および抗不整脈薬を含む）；中枢神経系刺激薬；咳用製剤および感冒用製剤（うっ血除去薬；利尿薬；遣伝物薬；ハーブ治療剤；ホルモン溶解薬（hormonolytic）；睡眠薬；血糖降下薬；免疫抑制剤；ロイコトリエンインヒビター；有糸分裂インヒビター；筋肉弛緩薬；麻薬アンタゴニスト；ニコチン；栄養剤（例えば、ビタミン、必須アミノ酸および脂肪酸）；眼科用薬物（例えば、抗緑内障剤）；副交感神経遮断薬；ペプチド薬物；精神刺激剤；鎮痙薬；ステロイド（プロゲステロン、エストロゲン、コルチコステロイド、アンドロゲンおよび同化剤を含む）；禁煙用薬；交感神経線作用薬；精神安定薬；および血管拡張剤（一般的冠状血管、末梢血管、脳血管を含む）。本発明の接着組成物が有用である特定の活性薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アナパシン、カブサイシン、イソソルビド、ニコチン、アミロスチグミン、ニトグリセリン、ペラバミル、プロプラノロール、シラボリン、フォリドン、クロニジン、シチシン、フェナゼパム、ニフェジピン、フルアシジン、およびサルブタモール。

【0080】

局所薬物投与および／または薬用クッション（例えば、薬用の足パッド）に関して、適切な活性薬剤が例として以下に挙げられる：

静菌剤および殺菌剤：適切な静菌剤および殺菌剤としては、例として以下が挙げられる：ハロゲン化合物（例えば、ヨウ素、ヨードポビドン複合体（すなわち、PVPのヨウ素との複合体、「ポビジン（povidine）」といい、そしてPurdue Frederickから商標名Betadine（登録商標）の下で、入手可能である）、ヨウ化物塩、クロラミン、クロロヘキシジン、および次亜塩素酸ナトリウム；銀および銀含有化合物（例えば、スルファジアジン、銀タンパク質アセチルタンネート、硝酸銀、酢酸銀、乳酸銀、硫酸銀および塩化銀）；有機スズ化合物（例えば、トリ-n-ブチルチンベンゾエート）；亜鉛および亜鉛塩；酸化剤（例えば、過酸化水素および過マンガン酸カリウム）；アリアル水銀化合物（例えば、ホウ酸フェニル水銀またはメルブロミン）；アルキル水

10

20

30

40

50

銀化合物（例えば、チオメルサル；フェノール（例えば、チモール、 α -フェニルフェノール、2-ベンジル-4-クロロフェノール、ヘキサクロロフェンおよびヘキシルレゾルシノール）；ならびに有機窒素化合物（例えば、8-ヒドロキシキノリン、クロルキノルドール、クリオキノール、エタクリジン、ヘキセチジン、クロルヘキセジン、およびアンパゾン）。

【0081】

抗生物質薬剤：適切な抗生物質薬剤として、以下が挙げられるが、これらに限定されない：リンコマイシンファミリーの抗生物質（抗生物質の分類を参照すると、最初に *streptomyces lincolnensis* から回収された）、テトラサイクリンファミリーの抗生物質（抗生物質の分類を参照すると、最初に *streptomyces aureofaciens* から回収された）、およびイオウベースの抗生物質（すなわち、スルホンアミド）。リンコマイシンファミリーの代表的な抗生物質としては、以下のものが挙げられる：リンコマイシン自体（6, 8-ジデオキシ-6-[[(1-メチル-4-プロピル-2-ピロリジン)-カルボニル]アミノ]-1-チオ-L-スレオ- α -D-ガラクト-オクトピラノシド）、クリンダマイシン、リンコマイシンの7-デオキシ、7-クロロ誘導体（すなわち、7-クロロ-6, 7, 8-トリデオキシ-6-[[(1-メチル-4-プロピル-2-ピロリジン)-カルボニル]アミノ]-1-チオ-L-スレオ- α -D-ガラクト-オクトピラノシド）、例えば、米国特許第3, 475, 407号、同第3, 509, 127号、同第3, 544, 551号、および同第3, 513, 155号に記載されている関連化合物、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩およびエステル。テトラサイクリンファミリーの代表的な抗生物質としては、以下のものが挙げられる：テトラサイクリン自体4-（ジメチルアミノ）-1, 4, 4 α , 5, 5 α , 6, 11, 12 α -オクタヒドロ-3, 6, 12, 12 α -ペンタヒドロキシ-6-メチル-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミド）、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、デメクロサイクリン、ロリテトラサイクリン、メタサイクリン、およびドキシサイクリン、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩およびエステル（特に塩酸塩のような塩付加塩）。例示的なイオウベースの抗生物質としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：スルホンアミド、スルホセタミド、スルファベンズアミド、スルファジアジン、スルファドキシ、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、ならびにこれらの薬理的に受容可能な塩およびエステル（例えば、スルファセタミドナトリウム）。

【0082】

鎮痛薬：適切な鎮痛薬は局所麻酔剤であり、以下に挙げられるが、これらに限定されない：アセトアミドオキシゲノール、アルファドロンアセテート、アルファキロン、アムカイン、アモロラン、アミロカイン、ペノキシネート、ベトキシカイン、ピフェナミン、ピバカイン、プレタミン、ブタカイン、ブタベン、ブタニリカイン、ブタリタール、ブトキシカイン、カルチカイン、2-クロロプロカイン、シンコカイン、コカエチレン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメチソキン、ジメトカイン、ジペラドン、ジクロニン、エクゴニン、エクゴニン、エチルアミノペンゾエート、エチルクロリド、エチドカイン、エトキサドロール、 β -オイカイン、オイプロシン、フェナルコミン、フォモカイン、ヘキソバルピタール、ヘキシルカイン、ヒドロキシジオン、ヒドロキシプロカイン、ヒドロキシテトラカイン、イソブチル-p-アミノペンゾエート、ケンタミン、ロイシノカインメシレート、レボキサドロール、リドカイン、メビカイン、メプリルカイン、メタブトキシカイン、メトヘキシタール、メチルクロリド、ミダゾラム、ミルチカイン、ナエバイン、オクタカイン、オルトカイン、オキセタザイン、パレトキシカイン、フェナカイン、フェンシクリジン、フェノール、ビベロカイン、ビリドカイン、ボリドカノール、プラモキシ、プリロカイン、プロカイン、プロバニジッド、プロパノカイン、プロバラカイン、プロビボカイン、プロボホル、プロボキシカイン、シュドコカイン、ピロカイン、リゾカイン、サリチルアルコール、テトラカイン、チアルバルピタール、チミラール、チオブタバルピタール、チオペンタール、トリカイン、トリメカイン、ゾラミン、

およびこれらの組み合わせ。テトラカイン、リドカインおよびプリロカインは、本明細書中では鎮痛薬といわれる。

【0083】

薬物送達システムとして、本発明のヒドロゲル組成物を使用して送達され得る他の局所薬としては、以下が挙げられる：抗真菌剤（例えば、ウンデシレン酸、トルナフテート、ミコナゾール、グリセオフルビン、ケトコナゾール、シクロピロックス、クロトリマゾールおよびクロキシレノール）；角質溶解薬（例えば、サリチル酸、乳酸および尿素）；発疱薬（*vessicant*；例えば、カンタリジン）；抗座瘡薬（例えば、有機過酸化化合物（例えば、過酸化ベンゾイル）、レチノイド（例えば、レチノイン酸、アダパレン、およびタザロテン）、スルホンアミド（例えば、スルファセタミドナトリウム）、レゾルチノール、コルチコステロイド（例えば、トリアムシノロン）、 α -ヒドロキシ酸（例えば、乳酸およびグリコール酸）、 α -ケト酸（例えば、グリオキシル酸）、および座瘡の治療のために特に示される抗菌剤（アゼライン酸、クリンダマイシン、エリスロマイシン、メクロサイクリン、ミノサイクリン、ナジフロキサシン、セファレキシン、ドキシサイクリン、およびオフロキサシンを含む）；皮膚明化（*skin-lightening*）剤および皮膚漂白（*bleaching*）剤（例えば、ヒドロキノン、コウジ酸、グリコール酸および他の α -ヒドロキシ酸、アルトカルピン、および特定の有機過酸化化合物）；疣（いぼ）治療剤（サリチル酸、イミキモード（*imiquimod*）、ジニトロクロロベンゼン、ジブチルスクワール酸、ボドフィリン、ボドフィロキシン、カンタリジン、トリクロ酢酸、ブレオマイシン、シドフォルビル、アダフォルビル、およびこれらのアナログを含む）；ならびに抗炎症剤（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬（*NSAIDs*））ここで、非ステロイド性抗炎症薬（*NSAIDs*）として以下のものが挙げられる：ケトプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ペノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、ブチプロフェン、フェンブフェン、およびチアプロフェン酸）。

【0084】

創傷用包帯に関して、適切な活性薬剤は、創傷治療に有用な活性薬剤であり、これには以下が挙げられるが、これらに限定されない：静菌化合物および殺菌化合物、抗生物質薬剤、鎮痛薬、血管拡張薬、組織治療促進剤、アミノ酸、タンパク質、タンパク質分解酵素、サイトカイン、およびグリパブチド増殖因子。特定のこのような薬剤は、下記のIX節に記載されている。

【0085】

いくつかの活性薬剤の局所投与および経皮投与に関して、および創傷用包帯において、皮膚への、または皮膚を通じたこの薬剤の浸透率を増強するために、このヒドロゲル組成物の中へ浸透増強剤を組み込むことは、必要であり得るかまたは望まれ得る。適切な増強剤としては、例えば、以下のものが挙げられる：スルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド（*DMSO*）およびデシルメチルスルホキシド（*C₁₀MSO*））；エーテル（例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（*Transcutol*（登録商標）として市販される）およびジエチレングリコールモノメチルエーテル）；界面活性薬剤（例えば、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ペンザルコニウムクロリド、*Polyxamer*（231, 182, 184）、*Tween*（20, 40, 60, 80）およびレシチン（米国特許第4, 783, 450号）；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、特に1-*n*-ドシルシクロアザシクロヘプタン-2-オン（1-*n*-*dodecylcycloazacycloheptan-2-one*, *Nelson Research & Development Co.*, *Irvine, Calif.* から商標名 *Azone*（登録商標）の下で入手可能；米国特許第3, 989, 816号、同第4, 316, 893号、同第4, 405, 616号および同第4, 557, 934号を参照のこと）；アルコール（例えば、エタノール、プロパノール、オクタノール、デカノール、ベンジルアルコールなど）；脂肪酸（例えば、ラウ

10

20

30

40

50

リン酸、オレイン酸および吉草酸)；脂肪酸エステル(例えば、イソプロピルミリスレート、イソプロピルパルミテート、メチルプロピオネート、およびエチルオレエート)；これらのポリオールおよびエステル(例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、およびポリエチレングリコールモノラウレート(PEGML；例えば、米国特許第4,568,343号を参照のこと)；アミドおよび他の窒素性化合物(例えば、尿素、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミン)；テルペン；アルカノン；および有機酸(特にサリチル酸およびサリチル酸塩、クエン酸およびコハク酸)。2種以上の増強剤のブレンドもまた、使用され得る。

10

【0086】

(VI. 導電性のヒドロゲル組成物)：

本発明のヒドロゲル組成物は、生物医学的な電極および他の電気療法関係において使用するため(すなわち、体表面に電極もしくは他の電氣的に導電性の部材を付着するため)に、電気的に導電性にされ得る。例えば、感圧性接着を示すように処方されたヒドロゲル組成物は、患者の皮膚もしくは粘膜組織に、経皮神経刺激電極、電気外科的帰路電極、もしくはEKG電極を接着するために使用され得る。これらの適用は、導電性種を含有するためのヒドロゲル組成物の修飾を含む。適切な導電性種は、イオン伝導性の電解質、特に、皮膚もしくは他の体表面への用途に使用される導電性接着物の製造において、通常に使用されるものであり、イオン化可能な無機塩類、有機化合物、もしくは両方の組合せを含む。イオン導電性の電解質の例は、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸モノエタノールアミン、酢酸ジエタノールアミン、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸カルシウム、塩化リチウム、過塩素酸リチウム、クエン酸ナトリウムおよび塩化カリウム、ならびに硫酸塩およびグルコン酸塩のような第二鉄の塩類および第一鉄の塩類の混合物のような酸化還元対を含むが、限定されるものでない。好ましい塩類は、塩化カリウム、塩化ナトリウム、硫酸マグネシウム、および酢酸マグネシウムであり、塩化カリウムは、EKG適用に最も好ましい。実質的に、電解質のどのような量でも、本発明の接着組成物中に存在し得るが、任意の電解質は、ヒドロゲル組成物の約0.1〜約15重量%の範囲内の濃度であることが好ましい。生物医学的な電極を組み立てるために、Nielsenらへの米国特許番号5,846,558に記載される手順は、本発明のヒドロゲル組成物での使用に適用され得る。他の適切な組み立て手順は、当業者により充分に理解されるように、同様に使用され得る。

20

30

【0087】

(VII. 架橋および高結合強度ヒドロゲル組成物)

ある用途に対し、特に、高い結合強度が望まれるとき(圧力軽減クッションのような)、連続的な親水性相中(すなわち、節IIIおよび節IVにおいて記載されたヒドロゲル組成物中)の親水性ポリマーおよび必要に応じて相補的なオリゴマーは、共有結合性に架橋され得る。親水性ポリマーは、分子内もしくは分子間のどちらでも共有結合性に架橋され得、そして/または親水性ポリマーならびに相補的なオリゴマーは、共有結合性に架橋され得る。前者の場合、親水性ポリマーを相補的なオリゴマーへ結びつける共有結合は、存在しないが、後者の場合、親水性ポリマーを相補的なオリゴマーへ結合させる共有結合性の架橋が存在する。親水性ポリマー、もしくは親水性ポリマーおよび相補的なオリゴマーは、熱、放射線、または化学硬化(架橋)剤を用いて、共有結合性に架橋され得る。架橋の強度は、圧縮下でコールドフローを除去する、もしくは少なくとも最小化するために充分であるべきである。熱架橋に対して、フリーラジカル重合開始剤は、使用され、そしてそれは、ビニル重合において通常に使用される任意の公知のフリーラジカル発生開始剤であり得る。好ましい開始剤は、有機過酸化物およびアゾ化合物であり、一般に約0.01重量%〜15重量%の量で使用される。好ましくは重合可能な材料の0.05重量%〜10重量%であり、より好ましくは、約0.1重量%〜約5重量%であり、最も好ましくは

40

50

、約 0.5 重量%～約 4 重量%である。適切な有機過酸化物は、 t -ブチルペルオキシドおよび 2,2-ビス(t -ブチルペルオキシ)プロパンのようなジアルキルペルオキシド、ベンゾイルペルオキシドおよびアセチルペルオキシドのようなジアシルペルオキシド、 t -ブチルペルベンゾエートおよび t -ブチルペル-2-エチルヘキサノエートのようなペルエステル、ジセチルペルオキシジカーボネートおよびジシクロヘキシルペルオキシジカーボネートのようなペルジカーボネート、シクロヘキサノペルオキシドおよびメチルエチルペルオキシドのようなケトンペルオキシド、ならびにクメンヒドロペルオキシドおよび t -ブチルヒドロペルオキシドのようなヒドロペルオキシドを含む。適切なアゾ化合物は、アゾビス(イソブチロニトリル)およびアゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)を含む。熱的に架橋するための温度は、現実の成分に依存し、当業者に容易に推測され得るが、代表的には、約 80℃～約 200℃の範囲である。

10

【0088】

架橋は、代表的には光開始剤の存在下で、放射により達成される。放射線は、紫外線、 α 線、 β 線、 γ 線、電子線、および X 線放射であり得るが、紫外放射線が好ましい。有用な光増感剤は、「水素引抜」タイプの三重項増感剤(triplet sensitizer)であり、ベンゾフェノンおよび置換されたベンゾフェノンならびにベンジルジメチルケタール、4-アクリルオキシベンゾフェノン(ABP)、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、2-ジエトキシアセトフェノンおよび 2,2-ジメチル-2-フェニルアセトフェノンのようなアセトフェノン、2-メチル-2-ヒドロキシプロピオフェノンのような置換された α -ケトール、ベンゾインメチルエーテルおよびベンゾインイソプロピルエーテルのようなベンゾインエーテル、アニソインメチルエーテルのような置換されたベンゾインエーテル、2-ナフタレンスルホンクロライドのような芳香族スルホンクロライド、1-フェニル-1,2-プロパンジオン-2-(オ-エチルカルボニル)-オキシムのような光活性オキシム、2-イソプロピルチオキサントン、2-クロロチオキサントンのようなアルキル置換およびハロゲン置換チオキサントンを含むチオキサントン、2,4-ジメチルチオキサノン、2,4-ジクロロチオキサノンおよび 2,4-ジエチルチオキサントン、ならびにアシルホスフィンオキシドを含む。200nm～800nmの波長、好ましくは、200nm～500nmの波長を有する放射線は、本明細書中の使用にとって好ましく、そして低強度の紫外線は、ほとんどの場合において架橋を誘導するのに充分である。しかしながら、水素引抜タイプの光増感剤では、十分な架橋を達成するために、より高強度の UV 照射が必要となり得る。このような照射は、PPG、Fusion、Xenon およびその他から入手できるもののような水銀ランププロセッサにより提供される。架橋は、 γ 線もしくは電子線での照射によっても、誘導され得る。適切な照射パラメータ、すなわち、架橋を達成するため使用される放射線のタイプおよび線量は、当業者に明白である。

20

30

【0089】

適切な化学硬化剤(化学架橋「プロモーター」とも呼ばれる)は、2,2-ジメチルカプトジエチルエーテル、ジペンタエリスリトールヘキサ(3-メルカプトプロピオネート)、エチレンビス(3-メルカプトアセート)、ペンタエリスリトールテトラ(3-メルカプトプロピオネート)、ペンタエリスリトールテトラグリコレート、ポリエチレングリコールジメルカプトアセート、ポリエチレングリコールジ(3-メルカプトプロピオネート)、トリメチロールエタントリ(3-メルカプトプロピオネート)、トリメチロールエタントリチオグリコレート、トリメチロールプロパントリ(3-メルカプトプロピオネート)、トリメチロールプロパントリチオグリコレート、ジチオエタン、ジチオプロパンもしくはトリチオプロパンおよび 1,6-ヘキサンジチオールのようなポリメルカプタンを含むが、限定されるものでない。架橋プロモーターは、架橋されていない親水性ポリマーに、その共有結合性の架橋を促進するために、もしくは共有結合されていない親水性ポリマーおよび相補的なオリゴマーのブレンドに、二成分間の架橋を提供するために加えられる。

40

【0090】

50

親水性ポリマーは、相補的なオリゴマーとの混合より前にも架橋され得る。そのような場合では、多官能性のモノマーと共にポリマーへのモノマーの前駆物質を混合し、そして共重合することにより、架橋された形態中でポリマーを合成することが好ましくあり得る。モノマーの前駆物質および対応するポリマーの生成物の例は、以下である。：ポリ(N-ビニルアミド)生成物に対してN-ビニルアミド前駆物質；ポリ(N-アルキルアクリルアミド)生成物に対してN-アルキルアクリルアミド；ポリアクリル酸生成物に対してアクリル酸；ポリメタクリル酸生成物に対してメタクリル酸；ポリ(アクリロニトリル)生成物に対してアクリロニトリル；およびポリ(ビニルピロリドン)(PVP)生成物に対してN-ビニルピロリドン(NVP)。重合は、塊状で、懸濁液中で、溶液中で、もしくは乳濁液中で実施され得る。溶液の重合は、好ましく、酢酸エチルおよび低級アルカノール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコールなど)のような極性有機溶媒は、特に好ましい。親水性のビニルポリマーの調製に関して、合成は、代表的には上記に記載されたようなフリーラジカル開始剤の存在下で、フリーラジカル重合プロセスを介して起こる。多官能性のモノマーは、例えば、ビスアクリルアミド、ブタンジオールおよびヘキサジオールのようなジオールのアクリル酸エステルもしくはメタクリル酸エステル(1, 6-ヘキサジオールジアクリレートは、好ましい)、テトラアクリル酸ペンタエリスリトール、およびジアクリル酸1, 2-エチレングリコールならびにジアクリル酸1, 1, 2-ドデカンジオールのような他のアクリル酸エステルを含む。他の有用な多官能性の架橋モノマーは、オリゴマーおよびポリマーの多官能性の(メタ)アクリル酸を含む。例えば、ジアクリル酸ポリ(エチレンオキシド)もしくはジメタクリル酸ポリ(エチレンオキシド)；置換されたジビニルベンゼンおよび置換されていないジビニルベンゼンのようなポリビニルの架橋剤；ならびにEBECRYL(登録商標)270およびEBECRYL(登録商標)230(それぞれ、1500重量平均分子量および5000重量平均分子量のアクリル化ウレタン)とともにUCB of Smyrna, Gaより入手可能)のような二官能性ウレタンアクリレートおよびその組合せ。化学架橋剤が用いられる場合、使用される量は、好ましくは、架橋剤の重量比が、親水性ポリマーに対して約1:100~1:5の範囲にあるような量である。より高い架橋密度を達成するため、必要に応じて、化学架橋は、放射線硬化と組み合わせられる。

【0091】

組み込まれるいずれの吸収性添加剤も、ヒドロゲルを含むクッションの全成分に適合すべきであり、圧縮下でコールドフローを低減する、もしくは除去するためにも役立つべきである。適切な吸収性添加剤は、一例として、ポリアクリル酸デンプン誘導体、デンプン、デンプンコポリマーなどを含む。

【0092】

(VII) 製造プロセス

本発明のヒドロゲル組成物は、一般に溶融押出で、従って、簡単なブレンドおよび押出プロセスを用いて、調製され得る。組成物の成分は、計り分けられ、その後、(例えば、BrabenderもしくはBaker Perkins Blenderを用いて)一般に、高温(例えば、約90℃~約140℃)で、混合されるが、この高温は、必須でない。溶媒は、加えられ得る。結果生じた組成物は、単一もしくは二連の押出機を用いて、押出され、もしくはペレット化されることができる。好ましくは、組成物は、バックイング(backing)層もしくは剥離ライナーのような基材上に直接、押しだされ、その後、圧縮される。結果生じたヒドロゲルを含むフィルムの厚さは、ほとんどの目的に対し、約0.20mm~約0.80mmの範囲内であり、より通例には、約0.37mm~約0.47mmの範囲内である。

【0093】

あるいは、ヒドロゲル組成物は、適切な溶媒(例えば、エタノール、メタノール、もしくはイソプロパノールのような揮発性溶媒)中で、代表的には、約35%~60%w/vの範囲の濃度で、組成物の成分を混合することによって、溶液流延(solution casting)により、調製され得る。この溶液は、上記のように、バックイング層もしく

10

20

30

40

50

は剥離ライナーのような基材上に、流延される。混合および流延は、好ましくは周辺温度で実施される。ヒドロゲルフィルムでコートされた基材は、その後、約80℃～約100℃の範囲の温度、最適には約90℃で、約1時間～約4時間の範囲の時間、最適には2時間、焼かれる。

【0094】

粘着性のヒドロゲル組成物が所望される場合、溶液流延は、なお使用され得るが、溶融押出は、好ましいプロセスである。実質的に非粘着性のヒドロゲル組成物の調製に対して、溶液流延は、好ましい。組成物が、疎水性相、連続的な親水性相、もしくは非連続的な親水性相を含んでいてもいなくても、溶融押出もまた、本発明のどのヒドロゲル組成物に対しても使用され得る。溶液流延は、一般（必ずしもでない）に、完全に親水性相から成るヒドロゲル組成物に限定される。また、溶融押出もしくは溶液流延技術のどちらでも、半透明のヒドロゲルの調製に使用され得るが、溶液流延は、代表的には好ましい。

【0095】

（IX. 創傷用包帯）

好ましい実施形態において、本発明のヒドロゲル組成物は、創傷用包帯における吸収材料である。この実施形態において、ヒドロゲル組成物は、体表面に適用される場合、実質的に非粘着性、もしくは多くともわずかに粘着性であるように、調製される。ヒドロゲル組成物は、薬理学的に活性な薬剤を含むように処方され得る。好ましい活性な薬剤は、この実施形態において、抗菌剤および殺菌剤、抗生物質、および第Vに示された鎮痛剤、ならびに下記のものを含む。

【0096】

局所的血管拡張剤：このような化合物は、真皮において、血流を増加するために有用であり、好ましい局所的血管拡張剤は、発赤剤もしくは反対刺激剤として知られるものである。発赤剤は、ニコチン酸、メチルニコチン酸、エチルニコチン酸、ブトキシエチルニコチン酸、フェネチルニコチン酸およびターフィル（thurfyl）ニコチン酸のようなニコチン酸エステル、ならびにカラシ油、テレピン油、カプツ油、およびトウガラシ油のような精油、ならびにそれらの成分を含む。特に好ましいこのような化合物は、メチルニコチン酸、ニコチン酸、ノニバミドおよびカプサイシンを含むが、限定されるものではない。

【0097】

タンパク質分解酵素：本明細書中のタンパク質分解酵素は、効果的な創傷洗浄薬剤であるタンパク質分解酵素であり、例えば、ペプシン、トリプシン、コラゲナーゼ、キモトリプシン、エラスターゼ、カルボキシペプチダーゼ、アミノペプチダーゼなどを含む。

【0098】

ペプチド、タンパク質、およびアミノ酸：適切なペプチドおよびタンパク質は、コラーゲン、グリコサミノグリカン（例えば、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリン硫酸、コンドロイチン硫酸など）、プロテオグリカン（例えば、パーシカン（versican）、ビグリカン（biglycan））、基質接着分子（例えば、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン）、ポリペプチド成長因子（例えば、血小板由来成長因子、線維芽細胞成長因子、トランスフォーミング成長因子、インスリン様成長因子など）のような組織治療増強薬剤（tissue-healing enhancing agent）（当該分野において、組織再生薬剤（tissue regenerative agent）とも呼ばれる）、ならびにフィブロネクチン、ビトロネクチン、オステオポンチン、およびトロポスポンジのような他のペプチドであり、これらの全ては、トリペプチド配列RGD（アルギニン-グリシン-アスパラギン酸）（一般に、接着タンパク質と結合し、細胞表面レセプターとの相互作用に必要である配列）を含有している。

【0099】

本発明の創傷用包帯の一つの実施形態は、図1に示されている。創傷用包帯は、一般に、10で示され、以下を含む；体表面に適用された後に、包帯の外表面として働く外側パッキング層12；そこに積層された皮膚に接触する接着剤層14、これは、必要に応じて、

10

20

30

40

50

1以上の薬理学的に活性な薬剤を含有する本発明の粘着性ヒドロゲル組成物であってもそうではなくてもよい；本発明のヒドロゲル組成物を含み、層14の創傷接着面上に設置された吸収性創傷接触領域16；および取り外し可能な剥離ライナー18。剥離ライナーの取り外しにおいて、包帯は、創傷の領域の体表面に貼り付けられ、創傷接触領域16が、直接、創傷を覆うように、体表面に置かれる。この実施形態において、創傷用包帯は、露出された皮膚に接触する接着剤領域20および22が創傷接触領域を取り囲む結果として、創傷を取り囲む皮膚に接着する。創傷に接触するヒドロゲル組成物は、水（例えば、創傷の滲出液中のような）の吸収の前に、ある程度の粘着性を持つように調製されていれば、包帯は、同様に中央領域で接着する。どのような本発明のヒドロゲル組成物も、本明細書中の創傷用包帯として利用し得、ただし、上記で述べたように、このヒドロゲル組成物が、実質的に非粘着性、もしくは多くともわずかに粘着性であることは注意されるべきである。また、高度の吸収力を示すヒドロゲル組成物は、好ましい。図1の創傷用包帯の他の成分は、下記に記される。

【0100】

創傷用包帯のバックング層12は、主要構造要素として機能し、包帯に可撓性を提供する。バックング層に使用される材料は、不活性で、薬物、増強剤、もしくは創傷に接触するヒドロゲル組成物の他の成分の吸収が不能であるべきである。また、バックング層に使用される材料は、このデバイスが、皮膚の外形に沿い、通常、皮膚およびデバイスの可撓性もしくは弾力性の差により、皮膚からデバイスがはずれる可能性がほとんど、または全くなしで、機械的ひずみを受けやすい関節もしくは他の湾曲部のポイントのような皮膚の領域に快適に着けられることを許容すべきである。バックング層に有用な材料の例は、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタンおよびポリエーテルアミドである。この層は、好ましくは、厚さが約15ミクロン〜約250ミクロンの範囲であり、所望されれば、着色され、金属化され、書き込みに適したマット仕上げを提供され得る。この層は、好ましくは、（必須ではないが）非密閉性（すなわち「呼吸できる」）である。すなわち、この層は、好ましくは、水分を透過できる。

【0101】

皮膚に接触する接着剤層14は、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、ポリアクリレート、ポリウレタン、ポリイソブチレンなどから選択され得るような、従来の感圧性接着剤から構成され得る。あるいは、この層は、節II I、節II I I、および節IV（前出）に記載されるように、本発明の粘着性ヒドロゲル組成物から作られ得る。

【0102】

剥離ライナー18は、適用前にデバイスの保護に働く使い捨てできる要素である。剥離ライナーは、薬物、ビヒクルおよび接着剤に対し、非透過性である材料から形成されるべきであり、容易に接触接着剤から剥がされる。剥離ライナーは、代表的には、シリコンもしくはフルオロカーボンで処置され、通常は、ポリエステルおよびポリエチレンテレフタレートから作られる。

【0103】

図2に図解された別の実施形態において、示された創傷用包帯のバックング層24は、本発明の粘着性のヒドロゲル組成物もしくは少なくともわずかに粘着性のヒドロゲル組成物から構成されるが、非粘着性の上面26を提供される。損傷に接触するヒドロゲル材料28は、バックング層24の皮膚に接触する面に接着される。剥離ライナー30の除去において、創傷用包帯は、創傷の領域において個体の皮膚に貼り付けられ、創傷に接触するヒドロゲル材料は、直接、創傷の上に置かれる。図1の実施形態のように、創傷用包帯は、粘着性ヒドロゲル組成物の露出された領域32および34によって、体表面に接着する。この場合、バックング層およびヒドロゲルの両方が半透明であり、創傷治癒の程度が、直接にバックングを通して見られ得ることは、好ましい。

【0104】

図3に図解された、さらなる実施形態において、創傷用包帯の外周部36は、バックング層の内側領域38と異なる材料で作られる。この場合、外周部36は、本発明の粘着性ヒ

10

20

30

40

50

ドロゲル組成物であってもそうでなくてもよい皮膚に接触する接着剤を含むが、外周部の上面の外側に面した表面４０は、非粘着性である。バックキंगの内側領域３８は、好ましくは、本発明のドロゲル組成物から成る。内側領域３８の上面４２は、非粘着性であるべきだが、内側領域３８の皮膚に面する側は、粘着性であってもそうでなくてもよい。創傷に接触するドロゲル材料４４は、バックキंगの下面（すなわち、皮膚接触面）に接着され、内側領域３８内の中央に置かれる。図２の実施形態のように、バックキंगの内側領域３８および創傷に接触するドロゲル材料４４の両方が半透明であることは、好ましい。一般に、外周部の接着剤は、不透明である。取り外し可能な剥離ライナーは、４６で示している。図３の実施形態のバリエーションにおいて、外側の層は、示されたデバイスの上面に積層され得る。このような外側の層は、その後、内側領域３８により示される層および中間層を示す外周部３６と共に、事実上のバックキंगとして働く。

10

【０１０５】

図４は、図３の底面の平面図（剥離ライナーは、剥がされている）であり、線４－４に沿って、描かれている；従って、示される図は、包帯の皮膚に接触する面である。図３に関して記載されたように、創傷に接触するドロゲル材料４４は、バックキंगの内部領域３８のなかに置かれ、外周部接着剤３６は、その領域を取り囲む。

【０１０６】

図５に図解される、さらに別の実施形態において、創傷用包帯は、バックキंग層４８、代表的に従来の感圧接着剤から構成される中央の接着層５０、および創傷に接触するドロゲル層５２の３層を含む。ここで、これらの３層は、図１～図４の実施形態において存在するような異なる外周領域がないように、同一の広がりを持つ。保存の間および使用前には、包帯の皮膚に接触する面５４は、上記の剥離ライナー（示さず）で、保護される。

20

【０１０７】

図６は、図５の実施形態のバリエーションを図解しており、ここで、創傷用包帯は、バックキंग５６およびそれに積層され、それと同一の広がりを持つ創傷に接触するドロゲル層５８の二層だけで構成される。この場合、ドロゲル層５８は、水を吸収した後でも、バックキंग層に接着するように、十分な粘着性を持たねばならない。上記で考察された実施形態と同様に、皮膚に接触する面６０は、保存の間および使用前には、剥離ライナー（示さず）で、保護される。

【０１０８】

（Ｘ．活性薬剤送達システム）

活性薬剤は、活性薬物送達媒介関係において、本発明のドロゲル組成物を単に置くことにより、体表面に送達され得る。あるいは、活性薬剤を含むドロゲル組成物は、送達システムもしくは「パッチ」に組み込まれ得る。このようなシステムの製造において、ドロゲル接着性組成物は、バックキंग層もしくは剥離ライナー上に、流延され得る、または押し出され得、そしてこのシステムの皮膚に接触する面として働き、活性薬剤のレザバとして作用する。あるいは、ドロゲル組成物は、患者の体表面へ、このシステムを貼るために、そこに積層された従来の皮膚に接触する接着剤と共に、このようなシステムの内部の活性薬剤のレザバとして使用され得る。

30

【０１０９】

活性薬剤の局所的、経皮もしくは経粘膜的投与のためのシステムは、以下のものを含み得る：（Ａ）薬学的有効量の活性薬剤を含有するレザバ、（Ｂ）体表面へ活性薬剤を輸送する関係において、このシステムを維持するための接着手段、および（Ｃ）前節に記載されたようなバックキंग層、ここで（Ｄ）使い捨てできる剥離ライナーは、別な方法で露出された接着剤を覆い、（やはり、前節に記載されたように）保存の間および使用前に接着剤の表面を保護する。多くのこのようなデバイスにおいて、レザバはまた、接着手段として機能し得、本発明のドロゲル組成物は、レザバおよび／もしくは接着手段として使用され得る。

40

【０１１０】

任意の数の活性薬剤が、このような送達システムによって、投与され得る。適切な活性薬

50

剤は、通常、体表面および膜へ、ならびに／もしくは体表面および膜を通して送達される化合物の広いクラスを含む；このような活性薬剤は、節Vに記載される。いくつかの活性薬剤では、皮膚を通して、治療的に有効な流出を達成するために、透過増強剤と共に、この薬剤が投与されることが、必要であり得る。適切な増強剤は、また節Vに記載される。従って、活性薬剤を含む組成物は、システムの製造の間もしくはその後のどちらにおいても、レザパに組み入れられる。組成物は、所定の送達期間中に、所望される投与量を提供するために効果的な量の活性薬剤を含む。組成物は、キャリア（例えば、活性薬剤を可溶化するためのビヒクル）、必要に応じて、透過増強剤、および着色料、増粘剤、安定剤、界面活性剤（surfactant）などの任意の賦形剤も含む。保存中の品質低下を避けるため（すなわち、酵母および糸状菌のような微生物の成長を阻害するため）、抗菌剤のような他の薬剤もまた、添加され得る。適切な抗菌剤は、代表的には、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステルおよびプロピエステル（すなわち、メチルパラベンおよびプロピルパラベン）、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、イミドウレア、およびその組合せから成る群から選択される。

【0111】

好ましくは、送達システムは、「モノリシック（monolithic）」であり、これは、単一の層が、活性薬剤を含むレザパおよび皮膚に接触する接着剤の両方として働くことを意味する。しかしながら、レザパおよび皮膚に接触する接着剤は、分離され得、異なる層であり得る。また、それぞれが皮膚への送達のための異なった成分を含む1より多いレザパが存在し得る。本発明のヒドロゲル組成物は、上述の層のいずれか、もしくは全てとして使用され得る。

【0112】

薬物送達システムのバック層は、経皮システムの主要な構造要素として機能し、経皮薬物送達デバイスの好ましいバック層材料は、創傷用包帯に関して、前節において記載された材料と同じである。

【0113】

さらなる層（例えば、中間の布地層（fabric layer）、および／もしくはは速度調節膜）もまた、経皮薬物送達システムにおいて存在し得る。布地層は、デバイスの製造を容易にするために使用され得る一方、速度調節膜は、成分がデバイスの外へ透過する速度を制御するために使用され得る。この成分は、薬物、透過増強剤、もしくは薬物送達システム中に含まれるいくつかの他の成分であり得る。

【0114】

これらのシステムのいずれにおいても、薬物レザパの体表面側にこのシステム中の速度調節膜を備えることが所望され得る。このような膜を形成するために使用される材料は、薬物の処方において含まれる1以上の成分の流出を限定するために、選択され、この膜は、微小孔性であっても、もしくは高密度なものであってもよい。速度調節膜を形成するために有用な代表的な材料としては、ポリエチレンおよびポリプロピレンのようなポリオレフィン、ポリアミド、ポリエステル、エチレン-エタクリレートコポリマー、エチレン-ビニルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルメチルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルエチルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルプロピルアセテートコポリマー、ポリイソブレン、ポリアクリロニトリル、エチレン-プロピレンコポリマー、ポリシロキサン-ポリカーボネートブロックコポリマーなどが挙げられる。

【0115】

本発明の組成物はまた、他の投与経路を使用して、活性薬剤を送達するために、作用し得る。例えば、組成物は、経口的に活性な薬物の経口投与に適した賦形剤、キャリアなどと共に処方され得る。組成物はまた、組成物が口内の湿った表面に十分に接着し得る範囲において、頬側および舌下の薬物送達において使用され得る。頬側および舌下のシステムにおいて、加水分解性および／もしくはは生物侵食性（bioerodible）のポリマーは、薬剤送達期間中の穏やかな侵食を促進するために組成物に組み込まれ得る。処方および薬剤送達のプラットフォームのさらに他の型は、本発明の組成物を使用して調製され得

10

20

30

40

50

、インプラント、直腸に投与可能な組成物、膣に投与可能な組成物などを含む。

【0116】

(X1. 体表面への接着を要求するクッションおよび他の製品)

本発明のヒドロゲル組成物は、製品の体表面への接着を必要とするか、もしくは望まれる、さらなる多くの状況において有用である。これらの適用は、例えば、足への適用のための圧力軽減クッションであり、ここで、クッションは、(例えば、どこずれ (disubstituted)、静脈性の足の潰瘍および糖尿病性の足の潰瘍などの処置における) 経皮もしくは局所送達のための医薬品を含んでいてもいなくてもよい。適切な活性薬剤は、節Vに記載される。

【0117】

このような皮膚表面への適用のために積層された本発明の接着性ヒドロゲル組成物の層を有するクッションは、一般に、発泡パッドもしくは布地から製造された可撓性で弾力のある外層から成る。適切なクッションとしては、かかとのクッション、肘パッド、膝パッド、向こうずねパッド、前腕パッド、手首パッド、指パッド、うおのめパッド、仮骨 (callus) パッド、水泡パッド、腓腸膜パッドおよび足指パッドが挙げられる。

【0118】

本発明のヒドロゲル組成物はまた、他の状況の宿主において (例えば、医療用デバイス、診断システムおよび体表面に貼るべき他のデバイスを貼るための接着剤、ならびに体表面への接着が必要であるか、または望まれるどのような他の適応においても) 有用である。ヒドロゲル組成物はまた、オストミーデバイス、プロテーゼ、およびフェースマスクのためのシーラントとして、音、振動、および衝撃吸収剤として、化粧品および薬用化粧品のゲル製品のキャリアとしても有用であり、当業者に公知、もしくは確かめられる他の用途、またはまだ発見されていない他の用途を有する。

【0119】

本発明の実行は、特に示されない限り、当業者の能力内のポリマー化学、接着剤製造、およびヒドロゲル調製の通常の技術を用いる。このような技術は、文献において説明されている。

【0120】

以下の実施例は、当業者に本発明の化合物の作り方および使い方の完全な開示ならびに記述を提供するために示され、本発明者らが、彼等の発明とみなすものの範囲を制限することを意図しない。数 (例えば、量、温度など) に関して、正確性を確実にするための努力はなされているが、いくつかの誤りおよびバリエーションは、説明されるべきである。特に示されない限り、割合は、重量による割合であり、温度は、摂氏 (°C) 温度であり、圧力は、大気圧もしくは大気圧付近である。

【0121】

以下の略語および商用名は、実施例において使用される。

Kalar (登録商標) 5246: 架橋ポリイソブチレン、25°Cにおいてムーニー粘度 30-40 cps (Elementis);

Kalar (登録商標) 5215: 架橋ポリイソブチレン、25°Cにおいてムーニー粘度 47-57 cps (Elementis);

Kalar (登録商標) 5275: 架橋ポリイソブチレン、25°Cにおいてムーニー粘度 70-75 cps (Elementis);

スチレン可塑剤: スチレン-イソブレンコポリマー (Kraton);

SBSベクター6241: スチレン-ブタジエン-スチレンコポリマー (Exxon, スチレン:ブタジエン比 43:57);

SISベクター4111: スチレン-イソブレン-スチレンコポリマー (Exxon, スチレン:イソブレン比 18:82);

Regalite (登録商標) 1900: 炭化水素樹脂 (Hercules);

Irganox (登録商標) 1010: テトラキス[メチレン (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシヒドロキシナメート)]メタン (Ciba-Geigy);

10

20

30

40

50

Aquasorb (登録商標) A500: 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (Aqualon);

CAB 551-0.2: 52重量%のブチリル含量、2.0重量%のアセチル含量、および1.8重量%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートブチレート (Eastman Chemical Co.);

CAB 553-0.4: 46重量%のブチリル含量、2.0重量%のアセチル含量、および4.8重量%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートブチレート (Eastman Chemical Co.);

CAP 504-0.2: 42.5重量%のプロピオニル含量、0.6重量%のアセチル含量、および5.0重量%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート (Eastman Chemical Co.);

DOA: ジオクチルアジペート (ビス-2-メチルヘキシル) アジペート、KIC Chemicals);

PVP: Kollidon (登録商標) 90ポリビニルピロリドン (BASF);

PVCap: ポリビニルカプロラクトン (BASF);

PVP/PEG 400: Kollidon (登録商標) 90ポリビニルピロリドン (BASF) およびポリエチレングリコール400のブレンド。エタノール中64:36 (濃度50%);

Cab-O-Sil (登録商標): コロイドシリカ (Cabot);

BHA: ブチルヒドロキシアニソール。

20

【実施例】

【0122】

(実施例)

実施例1および実施例2は、溶融押出を使用する非連続性の疎水性相および非連続性の親水性相を含むヒドロゲル組成物の調製を記述する。

【0123】

(実施例1)

非連続性の疎水性相および非連続性の親水性相のヒドロゲル組成物 (12SP-39と呼ぶ) を、以下の成分を含有させて、調製した:

(疎水性相:)

Kalar 5246、9.70重量%;

スチレン可塑剤、29.12重量%;

SISベクター4111、12.13重量%;

Regalite 1900、9.70重量%;

Irganox 1010、0.5重量%。

30

【0124】

(親水性相:)

Aquasorb A500、38.84重量%。

上記の成分を、Brabender単一スクリュウ押出機内で下記のように、融解処理した。最初にAquasorb A500を、130℃の温度で押出機に加え、続いて疎水性相の成分を加えた。押出されたヒドロゲル組成物を、ポリエチレンテレフタレートの剥離ライナー上に置き、その後、Carverプレス機でプレス加工した。

40

【0125】

(実施例2)

非連続性の疎水性相および非連続性の親水性相を含むヒドロゲル組成物 (12SP-38と呼ぶ) を、実施例1の溶融押出プロセスを使用して、以下の成分を含有して、調製した:

(疎水性相:)

Kalar 5215、9.70重量%;

スチレン可塑剤、29.12重量%;

50

S I S ベクター 4 1 1 1、1 2. 1 3 重量% ;
 R e g a l i t e 1 9 0 0、9. 7 0 重量% ;
 I r g a n o x 1 0 1 0、0. 5 重量%。
 【 0 1 2 6 】
 (親水性相 :)

A q u a s o r b A 5 0 0、3 8. 8 4 重量%。
 【 0 1 2 7 】

実施例 3 および実施例 4 は、溶融押出を使用した非連続性の疎水性相および連続性の親水性相を含むヒドロゲル組成物の調製を記述する。

10

【 0 1 2 8 】
 (実施例 3)

非連続性の疎水性相および非連続性の親水性相のヒドロゲル組成物 (1 2 S P - 4 2 と呼ぶ) を、以下の成分を含有させて、調製した :

(疎水性相 :)
 K a l a r 5 2 4 6、7. 9 重量% ;
 スチレン可塑剤、2 3. 7 0 重量% ;
 S I S ベクター 4 1 1 1、9. 8 6 重量% ;
 R e g a l i t e 1 9 0 0、7. 9 0 重量% ;
 I r g a n o x 1 0 1 0、0. 5 重量%。

20

【 0 1 2 9 】
 (親水性相 :)

D O A、3. 9 4 重量% ;
 C A B 5 5 1 - 0. 2、7. 9 0 重量% ;
 P V P / P E G 4 0 0、3 8. 3 5 重量% ;
 上記の成分を、B r a b e n d e r 単一スクリュウ押出機において、下記のように、融解処理した。最初に、C A B 5 5 1 - 0. 2 および P E G 4 0 0 の半分を、1 4 0 ℃ の温度で押出機に加えた。その後、P V P、D O A および残りの P E G 4 0 0 を 1 4 0 ℃ の温度で加えた。押出されたヒドロゲル組成物を、ポリエチレンテレフタレート (P E T) の剥離ライナー上に置き、その後、C a r v e r プレス機でプレス加工した。

30

【 0 1 3 0 】
 (実施例 4)

非連続性の疎水性相および連続性の親水性相を含むヒドロゲル組成物 (1 2 S P - 4 5 と呼ぶ) を、実施例 3 の溶融押出手順を使用して、以下の成分を含有させて、調製した :

(疎水性相 :)
 K a l a r 5 2 4 6、3. 8 0 重量% ;
 K a l a r 5 2 7 5、3. 8 0 重量% ;
 スチレン可塑剤、5. 4 4 重量% ;
 S I S ベクター 6 2 4 1、1 9. 6 0 重量% ;
 R e g a l i t e 1 9 0 0、7. 6 2 重量% ;
 I r g a n o x 1 0 1 0、0. 5 重量%。

40

【 0 1 3 1 】
 (親水性相 :)

D O A、3. 8 0 重量% ;
 C A B 5 5 1 - 0. 2、7. 6 2 重量% ;
 P V P / P E G 4 0 0、3 7 重量%。

【 0 1 3 2 】
 実施例 5 ~ 実施例 9 は、溶融押出を使用した、連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物の調製を記述する。

【 0 1 3 3 】
 (実施例 5)

50

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物（12SP-49と呼ぶ）を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 551-0.2、39.05重量%；

PVP（Kollidon90）、27.17重量%；

PEG 400、33.71重量%；

BHA、0.077%重量%。

【0134】

ヒドロゲル組成物を、実施例1に記載するように、実質的に熔融押出手順を使用して、以下のように調製した。最初に、CAB 551-0.2（20.202g）およびPEG 400の半分（8.71g）を、140℃の温度で混合器に加えた。その後、PVP（14.055g）と残りのPEG 400（8.71g）との混合物を、130℃で、融解したCAB 551-0.2に加えた。2分後、温度は、148℃まで上昇した。押出したヒドロゲル組成物を、ポリエチレンテレフタレートの剥離ライナー上に置き、次いで、Carverプレス機でプレス加工した。得られたヒドロゲル組成物は、可撓性で半透明であった。

【0135】

（実施例6）

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物（12SP-xxと呼ぶ）を、実施例1に記載された熔融押出手順を使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 551-0.2、21.96重量%；

PVP（Kollidon90）、43.93重量%；

PEG 400、33.71重量%。

【0136】

（実施例7）

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物（12SP-46と呼ぶ）を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 551-0.2、45.92重量%；

PVP（Kollidon90）、23.20重量%；

PEG 400、30.88重量%。

【0137】

ヒドロゲル組成物を、実施例1に記載する熔融押出手順を使用して、下記のパラメータで調製した：

【0138】

【表1】

表 1

物質	重量 (g)	融解温度 (°C)	添加の時間	RPM
CAB 551-0.2	20.0	133	4:10	70
PEG 400	10.45	133	4:16	70
PVP	10.10	140	4:21	117
PEG 400	3.03	140	4:21	117

最初に、CAB 551-0.2およびPEG 400の10.45gを混合器に加え、続いてPVPおよびPEG 400の3.03gを混合器に加えた。ヒドロゲル組成物は、接着性を欠くことが観察され、半透明であった。

【0139】

（実施例8）

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物（12SP-47と呼ぶ）を、以下の成

分を含有させて、調製した：

CAB 551-0.2、45.92重量%；

PVP (Kollidon 90)、23.20重量%；

PEG 400、30.88重量%。

【0140】

ヒドロゲル組成物を、実施例1に記載するように、実質的に溶融押出手順を使用して、下記のように調製した。PVP (20.0g) および PEG 400の半分 (7.77g) の、CAB 551-0.2 (10.0g) と PEG 400の残りの半分 (7.77g) との出発混合物への添加の間、融解の温度は、139℃であった。融解物は、最初は無色であったが、152℃までの温度の上昇の結果、黄色い色合いを生じた。

10

【0141】

(実施例9)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物 (12SP-48と呼ぶ) を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 551-0.2、32.175重量%；

PVP (Kollidon 90)、32.175重量%；

PEG 400、35.65重量%。

【0142】

ヒドロゲル組成物を、実施例1に記載するように、実質的に溶融押出手順を使用して、下記のように調製した。PVP (15.0g) および PEG 400の半分 (8.81g) の、CAB 551-0.2 (15.0g) と PEG 400の残りの半分 (8.81g) との出発混合物への添加の間、融解の温度は、139℃であった。

20

【0143】

実施例10～実施例17は、溶液流延を使用した、完全に連続性の親水性相を含むヒドロゲル組成物の調製を記述する。

【0144】

(実施例10)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物 (12SP-30と呼ぶ) を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 553-0.4、32.0重量%；

PVC、20.19重量%；

PEG 400、7.08重量%。

30

【0145】

ヒドロゲル組成物を、溶液流延プロセスを使用して、下記のように調製した。上記の成分を、約45%の濃度を有する溶液を提供するために、エクソール中で混合した。混合物を、約0.40mmの厚さのフィルムを提供するために、ポリエチレンテレフタレートの剥離ライナー上に流延した。次いで、コートされた剥離ライナーを2時間、90℃の温度で焼いた。

【0146】

(実施例11)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物 (12SP-31-2と呼ぶ) を、実施例10に記載する溶液流延プロセスを使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 553-0.4、30.11重量%；

PVCap、20.0重量%；

PEG 400、7.42重量%。

40

【0147】

(実施例12)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物 (12SP-31-3と呼ぶ) を、実施例10に記載された溶液流延プロセスを使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 553-0.4、25.40重量%；

50

PVCap、20.31重量%；
PEG 400、7.02重量%。

【0148】

(実施例13)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物(12SP-32-4と呼ぶ)を、実施例10に記載する溶液流延プロセスを使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAB 553-0.4、20.51重量%；

PVCap、20.13重量%；

PEG 400、7.0重量%。

【0149】

(実施例14)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物(12SP-50Aと呼ぶ)を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAP 504-02、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

CAB 553-04、エタノール中30% (w/v) 溶液の8g；

PVCap、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

PEG 400、7.0g；

Cab-O-Sil、0.03g。

総重量：55.03g。

【0150】

ヒドロゲル組成物を、実施例10に記載するように、溶液流延プロセスを使用して、調製した。詳細には、CAP 504-02溶液を、PVCap溶液に加え、混合した。その後、PEG 400を、続いてCAB 553-04およびCab-O-Silを加えた。

【0151】

(実施例15)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物(12SP-50Bと呼ぶ)を、溶液流延プロセスおよび実施例14に記載された具体的な手順を使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAP 504-02、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

CAB 553-04、エタノール中30% (w/v) 溶液の10g；

PVCap、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

PEG 400、7.0g；

Cab-O-Sil、0.03g。

総重量：57.03g。

【0152】

(実施例16)

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物(12SP-50Cと呼ぶ)を、以下の成分を含有させて、調製した：

CAP 504-02、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

CAB 553-04、エタノール中30% (w/v) 溶液の15g；

PVCap、エタノール中40% (w/v) 溶液の20g；

PEG 400、7.0g；

Cab-O-Sil、0.03g。

総重量：57.03g。

【0153】

このヒドロゲル組成物を、溶液流延プロセスおよび実施例14に記載の具体的な手順を使用して調製した。

【0154】

(実施例17)

10

20

30

40

50

連続性の親水性相を完全に含むヒドロゲル組成物（12SP-50Dと呼ぶ）を、溶液流延プロセスおよび実施例14に記載された特定の手順を使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

CAP 504-02、エタノール中40%（w/v）溶液の20g；

CAB 553-04、エタノール中30%（w/v）溶液の4g；

PVCap、エタノール中40%（w/v）溶液の20g；

PEG 400、7.0g；

Cab-O-Sil、0.03g。

総重量：57.03g。

【0155】

（実施例18）

連続性の親水性相を完全に含む4種のヒドロゲル組成物（12-SP-104、12-SP-113、12-SP-115、および12-SP-117と呼ぶ）を、実施例3に記載された溶融押出プロセスを使用して、以下の成分を含有させて、調製した：

【0156】

【表2】

表2

処方物	重量パーセント		
	PVP 90	PEG 400	Eudragit L100-55
12-SP-104	59.67	35.44	4.91
12-SP-113	56.31	35.47	8.22
12-SP-115	54.38	30.62	15
12-SP-117	56.7	35.53	7.76

（実施例19 水の取り込みの研究）

先の実施例において調製されたヒドロゲル組成物の試料について、水の取り込みの研究を実施した。膨張率および水の取り込みを、算出し、不透明度もしくは半透明度を、視覚的に決定した。

【0157】

評価手順：それぞれの試料を、直径25mmの円盤に型抜きした。ヒドロゲル組成物の切断面の面積を、定規を使用して測定し、一方、そのパッチの厚さを、試料を横断する3点で、Mitotoyo Digimatic Micrometerを使用して決定した。乾燥したヒドロゲル組成物の重量もまた、5-小数点微量天秤を使用して測定した。その後、それぞれのヒドロゲルを、37℃で20mリソ酸緩衝化生理食塩水（0.9% w/v、0.1Mリソ酸緩衝液（pH7.40））に浸した。それぞれの膨らまされたヒドロゲルの重量および外寸を、余分な溶液を取り除いた後、下記の表に示された時間において、決定した。この重量の差は、この材料により吸収された水の量を表す。そのパッチの溶解の程度を得るために、重量および外寸を得る前に、パッチを90℃で2時間～4時間、乾燥した。それぞれの実験を、3回繰り返し、示した値は、平均値である。それぞれの実験の時間は、15.5時間から72時間まで変動させた。結果を、下記に示す。

【0158】

3種のヒドロゲル組成物を、実施例3に記載されるように調製し、これらのヒドロゲル組成物を、12SP-42A、12SP-42B、および12SP-42Cとして示した。15.5時間後に得られた結果は、下記のとおりである：

【0159】

【表3】

10

20

30

40

表 3 : 水の獲得および喪失

試料番号 12SP-	ヒドロゲル組成物			水		
	初期重量 (g)	最終重量 (g)	水の獲得 (g)	初期重量 (g)	最終重量 (g)	水の喪失 (g)
42A	0.537	0.995	0.458	18.739	17.751	0.988
42B	0.550	1.031	0.481	18.491	17.135	1.356
42C	0.560	1.130	0.570	18.383	17.288	1.095

10

【 0 1 6 0 】

【 表 4 】

表 4 : 水の取り込み後の厚さ

試料番号 12SP-	初期の 厚さ (mm)	最終の 厚さ (mm)	最初の 直径 mm	最終の 直径	水の取り込み 後の乾燥重量 (g)
42A	0.92	2.07	25	26	0.342
42B	0.97	2.10	25	25	0.354
42C	0.95	2.31	25	26	0.360

20

【 0 1 6 1 】

【 表 5 】

表 5 : 膨張率および%水の取り込み量

試料番号 12SP-	膨張率	水の取り込み量 %
42A	2.91	85.29
42B	2.91	87.45
42C	3.13	101.78
平均値	2.98	91.50
σ	0.127	8.96
%RSD	4.26	9.8

30

膨張の間、ヒドロゲル組成物は、すぐに白色になり、膨張の16時間後、わずかに黄色く見えた。これらの乾燥後、全てのヒドロゲルは、半透明であり、比較的、不安定であった。

40

【 0 1 6 2 】

12SP-42A、12SP-42B、および12SP-42Cに対して得られた多種の膨張に関連したパラメータを、表6に示す：

【 0 1 6 3 】

【 表 6 】

表 6

パラメータ	値	RSD%
平均乾燥重量 (g)	0.352	2.60
平均含水重量 (g)	1.052	6.60
吸収された水の重量	1.05	6.66
吸収された水/フィルムの単位面積 (g/cm ²)	0.223	21.44
水吸収能力 ^a (膨張率)	2.98	4.26
表面積の増加 (%)	2.66	0.86
厚さの増加 (%)	128.21	10.61
水の取り込み (%)	91.5	9.8

^a 水吸収能力は、乾燥したフィルムに対する吸収される水の重量比として定義される。

【0164】

実施例 5、実施例 6、実施例 7、および実施例 8 のヒドロゲル組成物を、24 時間後に評価した。以下に、結果を示す：

【0165】

【表 7】

表 7

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	膨張率		水の取り込み	
	平均値 N=3	%RSD	平均値 N=3	%RSD
12SP-46 / 実施例 8	1.42	2.54	36.16	4.18
12SP-47 / 実施例 7	4.63	1.96	184.0	36.80
12SP-48 / 実施例 9	2.98	4.26	91.5	9.8
12SP-49 / 実施例 5	2.09	26.62	79.9	21.5

【0166】

【表 8】

表 8

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	水の取り込み後の観察
12SP-46 / 実施例 8	白；接着性なし
12SP-47 / 実施例 7	白；接着性なし
12SP-48 / 実施例 9	白；接着性なし
12SP-49 / 実施例 5	半透明；接着性なし

実施例 10～実施例 13 のヒドロゲル組成物を、20 時間後に評価した。結果を以下の本明細書中、表 9 および表 10 に示す：

【0167】

【表 9】

10

20

30

40

表 9

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	膨張率		水の取り込み	
	平均値 N=3	%RSD	平均値 N=3	%RSD
12SP30 /実施例10	4.68	9.19	37.4	24.38
12SP31-2 /実施例11	5.27	11.76	40.0	37.50
12SP31-3 /実施例12	6.60	16.06	42.36	17.80
12SP32-4 /実施例13	9.80	16.8	52.0	15.11

10

【 0 1 6 8 】

【 表 1 0 】

表 1 0

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	水の取り込み後の観察
12SP30 /実施例10	半透明；接着性なし
12SP31-2 /実施例11	半透明；接着性なし
12SP31-3 /実施例12	半透明；接着性なし
12SP32-4 /実施例13	半透明；接着性なし

20

実施例 1 4～実施例 1 6 のヒドロゲル組成物を、2 2 時間後に評価した。以下に、結果を示す：

【 0 1 6 9 】

【 表 1 1 】

30

表 1 1

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	膨張率		水の取り込み	
	平均値 N=3	%RSD	平均値 N=3	%RSD
12SP50A /実施例14	3.50	16.57	56.32	32.38
12SP50B /実施例15	3.45	8.67	44.66	29.35
12SP50C /実施例16	3.12	25.0	59.14	57.0

40

【 0 1 7 0 】

【 表 1 2 】

表 1 2

ヒドロゲル番号/ 実施例番号	水の取り込み後の観察
12SP50A /実施例14	半透明; 接着性なし
12SP50B /実施例15	半透明; 接着性なし
12SP50C /実施例16	不透明; 接着性なし

実施例 18 の 4 種のヒドロゲル組成物のうちのそれぞれの 3 種の試料を、1 時間後に評価した。以下に、結果を示す：

【 0 1 7 1 】

【 表 1 3 】

表 1 3 : 1 時間後の水の取り込み

試料	SCA			水		
	初期重量	最終重量	水の獲得	初期重量	最終重量	水の喪失
12-SP-104-1	0.303	3.136	2.833	15.01	11.544	3.466
12-SP-104-2	0.237	3.39	3.153	15.072	10.986	4.086
12-SP-104-3	0.27	2.792	2.522	15.02	11.396	3.624
12-SP-113-1	0.229	2.459	2.23	15.97	12.765	3.205
12-SP-113-2	0.228	2.678	2.45	15.772	12.607	3.165
12-SP-113-3	0.217	2.58	2.363	15.971	12.801	3.17
12-SP-115-1	0.184	1.062	0.878	15.947	14.203	1.744
12-SP-115-2	0.177	1.032	0.855	15.527	13.687	1.84
12-SP-115-3	0.163	0.875	0.712	15.273	13.793	1.48
12-SP-117-1	0.122	1.466	1.344	14.541	12.403	2.138
12-SP-117-2	0.122	1.433	1.311	14.11	11.889	2.221
12-SP-117-3	0.115	1.247	1.132	14.732	12.723	2.009

【 0 1 7 2 】

【 表 1 4 】

表 14 : 1 時間の水の取り込み後の厚さ

試料番号	最初の厚さ (mil)	最終の厚さ (mil)	最初の直径 (mil)	最終の直径 (mil)	水の取り込み後の 乾燥重量 (g)
12-SP-104-1	20.1	-----	984.25	1750	0.262
12-SP-104-2	16.9	-----	984.25	1750	0.147
12-SP-104-3	16.9	-----	984.25	1750	0.178
12-SP-113-1	14	22	984.25	1750	0.134
12-SP-113-2	14.5	23.5	984.25	1750	0.14
12-SP-113-3	14	27.5	984.25	1750	0.136
12-SP-115-1	11.5	25.99	984.25	1750	0.126
12-SP-115-2	11.5	24.99	984.25	1750	0.144
12-SP-115-3	10	23.5	984.25	1750	0.08
12-SP-117-1	7.5	9	-----	-----	-----
12-SP-117-2	8.5	10.5	-----	-----	-----
12-SP-117-3	8.5	8.5	-----	-----	0.066

【 0 1 7 3 】

【 表 1 5 】

表 15 : 1 時間の水の取り込み後の膨張率

試料	膨張率	水の取り込み (%)
SP-104-1	11.969	934.98
SP-104-2	23.06	1330.38
SP-104-3	19.045	934.07
平均	18.024	1066.47
%RSD	31.15	21.43
SP-113-1	18.35	873.8
SP-113-2	19.13	1074.56
SP-113-3	18.97	1088.94
平均	18.81	1012.43
%RSD	2.19	11.88
SP-115-1	8.43	477.17
SP-115-2	7.16	483.05
SP-115-3	10.94	436.81
平均	8.84	465.67
%RSD	21.76	5.4
SP-117-1	19.81	1101.64
SP-117-2	-----	1074.6
SP-117-3	18.89	984.35
平均値	19.35	1053.53
%RSD	3.36	5.83

(実施例 20 装着研究)

実施例 10～実施例 13 で調製した溶液流延ヒドロゲル組成物を、3 個体の皮膚（手の甲）に塗布した。これらの個体に（1）最初の粘着性（initial tack）、（2）

10

20

30

40

50

）持続している接着性、（３）端の浮き上がり、（４）快適さ、（５）コールドフロー、および（６）除去における残留物の度合いを尋ねた。１～５のスケールで、１＝不十分、２＝並、３＝良い、４＝非常に良い、および５＝優秀である。この試験の結果（３個体で平均化されている）を、表１６に示す。

【０１７４】

【表１６】

表 16

ヒドロゲル 番号 / 実施例番号	最初の 粘着性	持続され た粘着性	端の浮き 上がり	快適さ	コールド フロー	残留物
12SP-30 / 実施例10	4	4	4.5	4.5	4.5	3.5
12SP31-2 / 実施例11	5	24時間以上	5	5	5	5
12SP31-3 / 実施例12	5	6時間以上	亀裂を認めた	5	5	5
12SP32-4 / 実施例13	5	2時間	5	5	5	5

【図面の簡単な説明】

【０１７５】

【図１】図１は、本発明のヒドロゲル組成物で作製された創傷用包帯の１つの実施形態を概念的に図示し、ここでこの包帯は、外向きに面するバックング層、およびこの上に積層された体表面の皮膚に接触する粘着層から構築され、ここで本発明のヒドロゲル組成物は、皮膚が接触する粘着層の体接触面の内部領域上のフィルムとして存在する。

【図２】図２は、分離したバックング層および皮膚接触粘着層を含まない、本発明の創傷用包帯の代替の実施形態を概念的に図示し、ここでバックング層は、非粘着性の外向きに面する表面およびわずかに粘着性のある体に面する面を有する皮膚接触粘着剤から構築され、そして本発明のヒドロゲル組成物は、バックング層の少なくともわずかに粘着性のある面で体が接触する内部領域上で、フィルムとして存在する。

【図３】図３は、本発明の創傷用包帯の別の実施形態を概念的に図示し、ここでこの包帯は、図２の創傷用包帯と構造で類似するが、体接触面上の末梢皮膚に接触する粘着剤を含む。この場合、バックング層の体接触面は、粘着性であることを必要しない。

【図４】図４は、図３の４－４ラインに沿ってとられた図３の実施形態の底面図であり、そして非粘着材料またはわずかに粘着する材料の内部領域を取り囲む末梢皮膚に接触する粘着剤を有する、体接触面の同心性の領域を図示し、ここで、この領域は、創傷接触領域として意図される中央領域においてヒドロゲル組成物を含む。

【図５】図５は、本明細書中で創傷用包帯の別の実施形態を図示し、ここで積層された３層複合体（外向きに面するバックング層、内部の感圧接着層、および本発明のヒドロゲル組成物から構築される体接触層）は、同一の広がりを持つ。

【図６】図６は、類似の実施形態を図示し、ここで内部の感圧接着層は省かれ、そしてこのヒドロゲル含有層を、十分に粘着性にさせ、その結果、バックング層はヒドロゲル含有層へ直接に粘着する。さらにこのバックング層および体に接触するヒドロゲル層は、同一の広がりを持つ。

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

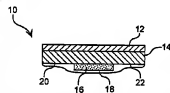
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(18) International Publication Number
WO 02/087645 A1

- (43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)
- (51) International Patent Classification¹ A61L 15/00
- (52) International Application Number: PCT/US02/04250
- (53) International Filing Date: 1 May 2002 (05.05.2002)
- (54) Filing Language: English
- (55) Publication Language: English
- (56) Priority Data: 1 May 2001 (01.05.2001) US 60259,006
- (57) Applicant (for all designated States except US): A.N. TOPCHIEV INSTITUTE OF PETROCHEMICAL SYNTHESIS (RUS); Russian Academy of Sciences, pr. Leninsky, 28, Moscow, 119912 (RU).
- (58) Inventors and
Inventors/Applicants (for US only): CLUARY, Gary, W. (US); 25419 Silver Birch Lane, Los Altos, CA 94024-4481 (US); PALKANDOGHIE, Elena (RU); 503 O'Keefe Street, Menlo Park, CA 94025 (US); FREEDMAN, William, A. (RU); pr. Leninsky, 28-145, Moscow (RU); CHALYKH, Aleksey, E. (RU); 28-3-207 Subpyrding St., Moscow (RU).
- (59) Agents: REED, Doreen, E. et al.; Reed & Associates, 800 Marin Avenue, Suite 210, Marin Park, CA 94025 (US).

(54) Title: HYDROGEL COMPOSITIONS



(57) Abstract: Hydrogel compositions are provided (a) that have a continuous hydrophilic phase and a discontinuous hydrophobic phase, (b) that have a discontinuous hydrophilic phase and a continuous hydrophobic phase, or (c) that are entirely composed of a continuous hydrophilic phase. The hydrophobic phase, if present, is composed of a hydrophobic polymer, particularly a hydrophobic polyurethane-urea adhesive (PUA), a phthalic anhydride, a softening resin, and an optional antioxidant. The discontinuous hydrophilic phase, if present, is composed of a crosslinked hydrophilic polymer, e.g., a crosslinked collagen polymer such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose. For these hydrogel compositions containing a continuous hydrophilic phase, the components of the phase include a collagen ester composition or an acrylate polymer or copolymer, and a blend of hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto. Film prepared from hydrogel compositions containing or entirely composed of the discontinuous continuous hydrophilic phase can be made in-situ, and may be prepared using either melt extrusion or solution casting. A preferred use of the hydrogel compositions is in wound dressing, although numerous other uses are possible as well.

WO 02/087645 A1

WO 02/087645

PCY/0502/4260

HYDROGEL COMPOSITIONS

TECHNICAL FIELD

This invention relates generally to hydrogel compositions, and more particularly relates to a novel hydrogel composition useful in a variety of contexts involving application of a wound dressing, cushion, or the like to an individual's skin or other body surface.

BACKGROUND

Various types of bandages and wound dressings are known and used to protect wounds and burns. Typically, wound dressings are fabricated with an absorbent material so that wound exudate is removed and the wound dried, facilitating healing. Wound dressings may also contain one or more pharmacologically active agents such as antibiotics, local anesthetics, or the like. Commonly used wound dressings include fibrous materials such as gauze and cotton pads, which are advantageous in that they are absorbent but problematic in that fibers may adhere to the wound or newly forming tissue, causing wound injury upon removal. Other wound dressings have been prepared with foams and sponges, but the absorbence of these materials is often limited. Furthermore, such wound dressings require the use of adhesive tape, as they are not themselves adhesive.

To improve the absorbence of conventional fibrous wound dressings, water-swellaible polymers, or "hydrogels," have been incorporated into gauze or other fibrous materials for application to a wound. For example, U.S. Patent No. 5,527,271 to Shah et al. describes a composite material made from a fibrous material, such as cotton gauze, impregnated with a thermoplastic hydrogel-forming copolymer containing both hydrophilic and hydrophobic segments. While the wound dressings are described as having increased absorptive capacity, the adhesion of fibers to the wound or newly forming tissue remains a significant disadvantage.

Another approach has been to use water-swellaible polymeric materials instead of gauze, cotton, and the like. Wound-contacting surfaces made of such materials are not only more absorbent than conventional fibrous materials, they are also advantageous in that there is no risk of fiber adhesion during wound healing and upon removal of the wound dressing. Such wound dressings are disclosed, for example, in U.S. Patent No. 4,867,748 to Samuelson, which describes the use of an absorbent wound-contacting composition made from a water-soluble or water-swellaible hydrocolloid blended with or dispersed in a water-insoluble, viscous, elastomeric binder. U.S. Patent No. 4,221,369 to Samuelson et al. describes "hydrocolloid plasters" as sealing materials for ostomy devices, the materials consisting of a continuous hydrophobic phase made from a hydrophobic pressure-sensitive adhesive, a plasticizer, and a tackifying resin, with a discontinuous phase dispersed therein consisting of a water-soluble or water-swellaible polymer.

WO 02/087645

PCT/US02/4266

Such plasters are also described in U.S. Patent No. 5,643,187 to Neeboshi et al. U.S. Patent No. 6,201,164 to Wulff et al. describes a somewhat different type of hydrocolloid wound gel, consisting of a water-insoluble, water-swellaible, crosslinked cellulose derivative, an alginate, and water.

Hydrogel bandages have also been employed in wound dressings, as described, for example, in U.S. Patent No. 4,093,673 to Chang et al. Hydrogel bandages are made from a liquid absorbing crosslinked polymer and have a high water content prior to use. The high water content causes the hydrogel to exhibit very little or no adhesion, requiring the use of adhesive tape or a plaster such as 2" Skio® dressing available from Spenco Medical Ltd., U.K.

Numerous problems continue to be encountered with gel-based wound dressings made with hydrocolloids and hydrogels, however. The reason for this is, in part, that there are conflicting requirements for an ideal material. The material should not be so adhesive that it tends to adhere to a wound and thus cause pain or further injury upon removal. However, a wound dressing should adhere sufficiently to a body surface so that adhesive tapes and adhesive plasters are not necessary. Peripheral adhesives can be used, but require an additional manufacturing consideration. In addition, a wound dressing should conform to the contours of the skin or other body surface, both during motion and at rest. For wound dressings that also serve as a cushioning pad, higher cohesive strength hydrogels should be used, without any loss in adhesion. Ideal hydrogel adhesives also display very high swelling upon contact with water, exhibit little or no cold flow during use, and can be easily tailored during manufacture to optimize properties such as adhesive strength, cohesive strength, and hydrophilicity. It would also be desirable to be able to manufacture adhesive hydrogels using a simple extrusion process, obviating the need for organic solvents and the conventional, time-consuming blending and casting method.

Another desired goal, with respect to wound dressings, would enable an adhesive hydrogel to be prepared that meets all of the foregoing criteria and is, in addition, translucent. To date, the hydrogel materials used in wound dressings have been opaque. With a translucent material, it becomes possible to view the degree of wound healing through the dressing, in turn meaning that the dressing does not need to be removed, changed, or partially peeled back from the skin in order to assess the degree of healing.

It would also be ideal if a hydrogel adhesive met all of the above criteria and could also be adapted for uses other than wound healing. Such uses might include, by way of example, fabrication of transdermal drug delivery devices, preparation of medicated gels for topical and transdermal pharmaceutical formulations, use in pressure-relieving cushions (which may or may not be medicated), use as sealants for ostomy devices and prostheses, use as coadhesive adhesives for attachment of electroconductive articles such as electrodes to the skin, and the like.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is a primary object of the invention to provide adhesive hydrogel-containing compositions that meet all of the above-discussed needs in the art.

In a first embodiment, the invention pertains to a hydrogel-containing composition comprised of a discontinuous hydrophobic phase and a hydrophilic phase that is either continuous or discontinuous. The discontinuous hydrophobic phase includes at least the following components: a hydrophobic polymer, typically a hydrophobic pressure-sensitive adhesive (PSA), a plasticizer, preferably a plasticizing elastomer, typically a styrene-based copolymer; a low molecular weight tackifying resin; and, optionally, up to about 2 wt % of an antioxidant. Generally, although not necessarily, the hydrophobic polymer and the tackifying resin each represent approximately 5 wt % to 15 wt % of the composition, while the plasticizer represents approximately 25 wt % to 45 wt % of the composition.

For those compositions in which the hydrophilic phase is discontinuous, the hydrophilic phase is composed of a crosslinked hydrophilic polymer that is insoluble in water under standard conditions of storage and use. A preferred polymer is a crosslinked cellulosic polymer such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose. In this case, as may be deduced from the above, the crosslinked hydrophilic polymer represents approximately 25 wt % to 65 wt % of the overall composition.

For those compositions in which the hydrophilic phase is continuous, several components are combined to form the hydrophilic phase: a water-swellaible, water-insoluble polymer, i.e., a polymer that is capable of swelling when immersed in an aqueous liquid but that is insoluble in water within a selected pH range (generally up to a pH of at least 7.5-8.5), preferably an acrylic acid or acrylic acid ester polymer or copolymer (an "acrylate" polymer) or a cellulose ester; a low molecular weight plasticizer such as low molecular weight polyethylene glycol (e.g., polyethylene glycol 400), dioctyl adipate or diethyl phthalate; and a blend of a relatively high molecular weight hydrophilic polymer and a lower molecular weight complementary oligomer that is capable of crosslinking the hydrophilic polymer through hydrogen bonds. In this case, i.e., with a continuous hydrophilic phase, the water-swellaible, water-insoluble polymer represents approximately 2 wt % to 15 wt % of the hydrogel composition, the low molecular weight plasticizer represents approximately 2.5 wt % to 5.0 wt % of the hydrogel composition, and the hydrophilic polymer/complementary oligomer blend represents approximately 17.5 wt % to 45 wt % of the hydrogel composition. In some cases, however, the same molecular entity can serve as both the low molecular weight plasticizer and the complementary oligomer.

In another embodiment, the hydrogel composition is entirely composed of a continuous hydrophilic phase comprising a water-swellaible, water-insoluble polymer as described above,

WO 02/087645

PCT/US02/34260

preferably an acrylate polymer or a cellulose ester; optionally, a low molecular weight plasticizer; and a blend of a relatively high molecular weight hydrophilic polymer and a lower molecular weight complementary oligomer (also as above). In this embodiment, the water-swella-
ble, water-insoluble polymer is selected so as to provide the desired adhesion profile with respect to
5 hydration. That is, when the water-swella-
ble, water-insoluble polymer is a cellulose ester, the
hydrogel composition is generally tacky prior to contact with water (e.g., with a moist surface) but
gradually loses tack as the composition absorbs moisture. When the water-swella-
ble, water-insoluble polymer is an acrylate polymer or copolymer, a hydrogel composition is provided that is
generally substantially nontacky prior to contact with water, but becomes tacky upon contact with
10 a moist surface. Acrylate-containing systems also provide for a hydrogel composition that can be
reversibly dried; that is, following removal of water and any other solvents that may be present,
the dried hydrogel may be reconstituted to its original state by addition of water.

In either of these embodiments, the hydrogel composition may also include conventional
additives such as fillers, preservatives, pH regulators, softeners, thickeners, pigments, dyes,
15 refractive particles, stabilizers, toughening agents, pharmaceutical agents, and permeation
enhancers. These additives, and amounts thereof, are selected in such a way that they do not
significantly interfere with the desired chemical and physical properties of the hydrogel
composition.

The properties of the hydrogel composition are readily controlled by adjusting one or
more parameters during fabrication. For example, the adhesive strength of the hydrogel
composition can be controlled during manufacture in order to increase, decrease, or eliminate
adhesion. This can be accomplished by varying type and/or amount of different components, or
by changing the mode of manufacture. Also, with respect to the fabrication process, compositions
prepared using a conventional melt extrusion process are generally, although not necessarily,
25 somewhat less tacky than compositions prepared using a solution cast technique. Also, with
respect to the fabrication process, hydrogel compositions prepared using a conventional melt
extrusion process are generally, although not necessarily, substantially nontacky, while hydrogel
compositions prepared using a solution cast technique tend to be somewhat more tacky. In
addition, certain hydrogel compositions, particularly those containing or entirely composed of a
continuous hydrophilic phase, may be rendered translucent by changing the relative quantities of
30 the components in the hydrophilic phase (e.g., by decreasing the amount of the cellulose ester), or
by changing the fabrication method (translucent hydrogels are more readily obtained using
solution casting than melt extrusion). Furthermore, the degree to which the hydrogel
composition will swell upon contact with water can be varied by selecting different water-
swella-
35 ble polymers, and, in those compositions containing a continuous hydrophilic phase, by

WO 02/067645

FICDUS62/4269

adjusting the ratio of the water-swellaible, water-insoluble polymer to the hydrophilic polymer/complementary plasticizer blend.

In another embodiment, a drug delivery system is provided comprising an active agent in a hydrogel composition as described above, wherein the system has a body-contacting surface and an outer surface, with the hydrogel composition present within a region of the body-contacting surface. The body-contacting surface may be entirely comprised of the hydrogel composition, although it is preferred that the hydrogel composition be present in a central region on the body-contacting surface, with the perimeter of the body-contacting surface composed of a different skin contact adhesive. The drug delivery system may be designed for systemic delivery of an active agent, e.g., via the transdermal or transmucosal routes. The system may also be designed for topical administration of a locally active agent.

In a related embodiment, a wound dressing is provided comprised of a substrate for application to the wound region, wherein the substrate has a body-contacting surface and an outer surface, with the hydrogel composition present in a wound-contacting region of the body-contacting surface. As with the hydrogel-containing drug delivery systems, the body-contacting surface may be entirely comprised of the hydrogel composition, although it is preferred that the hydrogel composition be present in a central region on the body-contacting surface, with the perimeter of the body-contacting surface composed of a different skin contact adhesive. In this embodiment, the hydrogel is generally at least somewhat tacky upon application, but upon absorption of water present in the wound exudate, loses tack. Accordingly, in these compositions, incorporation of a cellulose ester is preferred.

The hydrogel compositions herein are also useful in a host of additional applications, e.g., in various types of pharmaceutical formulations, pressure-relieving cushions (which may or may not be medicated), bandages, ostomy devices, prosthesis securing means, face masks, sound, vibration or impact absorbing materials, and the like. Also, the hydrogel compositions may be rendered electrically conductive by incorporation of an electrically conductive material, and may thus be used for attaching an electroconductive article, such as an electrode (e.g., a transcutaneous electric nerve stimulation, or "TENS" electrode, an electro-surgical return electrode, or an EKG monitoring electrode), to an individual's body surface.

The adhesive hydrogel compositions of the invention provide a number of significant advantages relative to the prior art. In particular, the present hydrogel compositions:

- (1) may be fabricated so as to be translucent, which enables one to view the extent of wound healing without removing the hydrogel composition from the body surface;
- (2) display very high swelling upon contact with water;
- (3) exhibit little or no cold flow during use;

WO 02/097045

PCT/US02/14260

(4) can be formulated so as to be reversibly dried, i.e., capable of reconstitution with water after drying, to provide the hydrogel in its original, hydrated state;

(5) can be formulated so that tack increases or decreases in the presence of moisture;

(6) are useful and versatile bioadhesives in a number of contexts, including wound dressings, active agent delivery systems for application to a body surface, pressure-relieving cushions, and the like; and

(7) are readily modified during manufacture so that properties such as adhesion, absorption, translucence, and swelling can be optimized.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 schematically illustrates one embodiment of a wound dressing prepared with a hydrogel composition of the invention, wherein the dressing is composed of an outwardly facing backing layer and a body-facing skin contact adhesive layer laminated thereto, wherein a hydrogel composition of the invention is present as a film on an interior region of the body-contacting surface of the skin contact adhesive layer.

FIG. 2 schematically illustrates an alternative embodiment of a wound dressing of the invention that does not include separate backing and skin contact adhesive layers, wherein a backing layer is composed of a skin contact adhesive having a nontacky outwardly facing surface and a slightly tacky body-facing surface, and a hydrogel composition of the invention is present as a film on an interior region of the body-contacting, at least slightly tacky surface of the backing layer.

FIG. 3 schematically illustrates another embodiment of a wound dressing of the invention, wherein the dressing is similar in structure to that of FIG. 2, but includes a peripheral skin contact adhesive on the body-contacting surface. In this case, the body-contacting surface of the backing layer does not need to be tacky.

FIG. 4 is a bottom plan view of the embodiment of FIG. 3 taken along the 4-4 lines of that figure, and illustrates the concentric regions of the body-contacting surface, with a peripheral skin contact adhesive surrounding an inner region of a nontacky or slightly tacky material, which in turn contains the hydrogel composition in a central region intended as the wound-contacting region.

FIG. 5 illustrates another embodiment of a wound dressing herein wherein the three layers of a laminated composite, an outwardly facing backing layer, an interior pressure sensitive adhesive layer, and a body-contacting layer composed of a hydrogel composition of the invention, are coextensive.

FIG. 6 illustrates an analogous embodiment wherein the interior pressure sensitive adhesive layer is omitted, and the hydrogel-containing layer is made sufficiently tacky so that the

WO 02/087645

PCT/US02/14269

backing layer adheres directly thereto. Again, the backing layer and the body-contacting hydrogel layer are co-extensive.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5

I. DEFINITIONS AND NOMENCLATURE:

Before describing the present invention in detail, it is to be understood that unless otherwise indicated this invention is not limited to specific hydrogel materials or manufacturing processes, as such may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting. It must be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural references unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a hydrophilic polymer" includes not only a single hydrophilic polymer but also a combination or mixture of two or more different hydrophilic polymers, reference to "a plasticizer" includes a combination or mixture of two or more different plasticizers as well as a single plasticizer, and reference to "a hydrophobic pressure-sensitive adhesive" includes a mixture of two or more such adhesives as well as a single such adhesive, and the like.

In describing and claiming the present invention, the following terminology will be used in accordance with the definitions set out below.

The definitions of "hydrophobic" and "hydrophilic" polymers are based on the amount of water vapor absorbed by polymers at 100 % relative humidity. According to this classification, hydrophobic polymers absorb only up to 1 wt. % water at 100% relative humidity ("rh"), while moderately hydrophilic polymers absorb 1-10 wt. % water, hydrophilic polymers are capable of absorbing more than 10 wt. % of water, and hygroscopic polymers absorb more than 20 wt. % of water. A "water-swellaible" polymer is one that absorbs an amount of water greater than at least 50 wt.% of its own weight, upon immersion in an aqueous medium.

The term "crosslinked" herein refers to a composition containing intramolecular and/or intermolecular crosslinks, whether arising through covalent or noncovalent bonding. "Noncovalent" bonding includes both hydrogen bonding and electrostatic (ionic) bonding.

The term "polymer" includes linear and branched polymer structures, and also encompasses crosslinked polymers as well as copolymers (which may or may not be crosslinked), thus including block copolymers, alternating copolymers, random copolymers, and the like. These compounds referred to herein as "oligomers" are polymers having a molecular weight below about 1000 Da, preferably below about 800 Da.

WO 02/087545

PCT/US92/14269

The term "hydrogel" is used in the conventional sense to refer to water-avellable polymeric matrices that can absorb a substantial amount of water to form elastic gels, wherein "matrices" are three-dimensional networks of macromolecules held together by covalent or noncovalent crosslinks. Upon placement in an aqueous environment, dry hydrogels swell to the extent allowed by the degree of cross-linking.

The term "hydrogel composition" refers to a composition that either contains a hydrogel or is entirely composed of a hydrogel. As such, "hydrogel compositions" encompass not only hydrogels *per se* but also compositions that not only contain a hydrogel but also contain one or more non-hydrogel components or compositions, e.g., hydrocolloids, which contain a hydrophilic component (which may contain or be a hydrogel) distributed in a hydrophobic phase.

The terms "tack" and "tacky" are qualitative. However, the terms "substantially nontacky" "slightly tacky" and "tacky," as used herein, may be quantified using the values obtained in a PKI or TRBT tack determination method, as follows. By "substantially nontacky" is meant a hydrogel composition that has a tack value that is less than about 25 g.cm/sec, by "slightly tacky" is meant a hydrogel composition that has a tack value in the range of about 25 g.cm/sec to about 100 g.cm/sec, and by "tack" is meant a hydrogel composition that has a tack value of at least 100 g.cm/sec.

The term "water-insoluble" refers to a compound or composition whose solubility in water is less than 5 wt.%, preferably less than 3 wt.%, more preferably less than 1 wt.% (measured in water at 20 °C).

The term "transparent" is used herein to signify a material capable of transmitting light so that objects or images can be seen through the material. Transparent materials herein may or may not be "transparent," meaning that the material is optically clear. The term "transparent" indicates that a material is not "opaque," in which case objects and images cannot be seen through the material.

The term "active agent" is used herein to refer to a chemical material or compound suitable for administration to a human patient and that induces a desired beneficial effect, e.g., exhibits a desired pharmacological activity. The term includes, for example, agents that are therapeutically effective, prophylactically effective, and cosmetically (and cosmeceutically) effective. Also included are derivatives and analogs of those compounds or classes of compounds specifically mentioned which also induce the desired beneficial effect.

By "transdermal" drug delivery is meant administration of a drug to the skin surface of an individual so that the drug passes through the skin tissue and into the individual's blood stream. Unless otherwise indicated, the term "transdermal" is intended to include "transmucosal" drug administration, i.e., administration of a drug to the mucosa (e.g., sublingual, buccal, vaginal,

WO 02/087645

PCT/US02/4290

recal) surface of an individual so that the drug passes through the mucosal tissue and into the individual's blood stream.

The term "topical administration" is used in its conventional sense to mean delivery of an active agent to a body surface such as the skin or mucosa, as in, for example, topical drug administration in the prevention or treatment of various skin disorders, the application of cosmetics and cosmeceuticals (including moisturizers, masks, sunscreens, etc.), and the like. Topical administration, in contrast to transdermal administration, provides a local rather than a systemic effect.

The term "body surface" is used to refer to any surface located on the human body or within a body orifice. Thus, a "body surface" includes, by way of example, skin or mucosal tissue, including the interior surface of body cavities that have a mucosal lining. Unless otherwise indicated, the term "skin" as used herein should be interpreted as including mucosal tissue and vice versa.

Similarly, when the term "transdermal" is used herein, as in "transdermal drug administration" and "transdermal drug delivery systems," it is to be understood that unless explicitly indicated to the contrary, both "transmucosal" and "topical" administration and systems are intended as well.

II. HYDROGEL COMPOSITIONS WITH A DISCONTINUOUS HYDROPHOBIC PHASE AND A

DISCONTINUOUS HYDROPHILIC PHASE:

In a first embodiment, a hydrogel composition is provided that is comprised of:

(a) a discontinuous hydrophobic phase comprising

- (i) a hydrophobic polymer,
- (ii) a plasticizer, preferably elastomeric,
- (iii) a tackifying resin, and
- (iv) an optional antioxidant; and

(b) a discontinuous hydrophilic phase comprised of a crosslinked hydrophilic polymer.

The various components are as follows:

A. THE DISCONTINUOUS HYDROPHOBIC PHASE

1. THE HYDROPHOBIC POLYMER

The hydrophobic polymer is typically a hydrophobic pressure-sensitive adhesive polymer, preferably a thermosetting polymer. Preferred hydrophobic PSA polymers are crosslinked butyl rubbers, wherein a "butyl rubber," as well known in the art, is an isoprene-isobutylene copolymer typically having an isoprene content in the range of about 0.5 to 3 wt.%, or a vulcanized or modified version thereof, e.g., a halogenated (brominated or chlorinated) butyl rubber. In a

particularly preferred embodiment, the hydrophobic PSA polymer is butyl rubber crosslinked with polyisobutylene. Other suitable hydrophobic polymers include, for example, natural rubber adhesives, vinyl ether polymers, polysiloxanes, polyisoprene, butadiene acrylonitrile rubber, polychloroprene, atactic polypropylene, and ethylene-propylene-diene terpolymers (also known as "EPDM" or "EPDM rubber") (available as Telene® 65 and Telene® 67 from Unicoyal Chemical Co., Middlebury, CT). Still other suitable hydrophobic PSAs will be known to those of ordinary skill in the art and/or are described in the pertinent texts and literature. See, for example, the *Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology*, 2nd Ed., Satas, Ed. (New York: Von Nostrand Reinhold, 1989). Particularly preferred hydrophobic polymers are crosslinked butyl rubbers available in the Kalse® series from Elementis Specialties, Inc. (Hightstown, New Jersey), with Kalse® 5200, Kalse® 5215, Kalse® 5246, and Kalse® 5275 most preferred.

For most applications, the crosslinked hydrophobic polymer should have a sufficiently high degree of crosslinking so that the composition does not exhibit cold flow following application to a surface, e.g. a body surface such as skin. As will be appreciated by those in the art, the degree of crosslinking correlates with Mooney viscosity, a measure of the resistance of a raw or unvulcanized rubber to deformation as measured in a Mooney viscometer. A higher Mooney viscosity indicates a higher degree of crosslinking. The Mooney viscosity of preferred hydrophobic PSAs for use herein should be at least 20 cps at 25 °C, and will generally be in the range of about 25 cps to 80 cps, preferably about 30 cps to 75 cps, at 25 °C. The Mooney viscosities of the preferred Kalse® series polymers herein are as follows: Kalse® 5200, 40-45 cps; Kalse® 5215, 47-57 cps; Kalse® 5246, 30-40 cps; and Kalse® 5275, 70-75 cps (all at 25 °C).

The molecular weight of the hydrophobic PSA is not critical, although the molecular weight will typically be less than about 100,000 Da. The amount of the polymer generally, although not necessarily, represents in the range of about 5 wt.% to 15 wt.%, preferably about 7.5 wt.% to 12 wt.%, most preferably about 7.5 wt.% to 10 wt.%, of the composition after drying.

2. THE PLASTICIZER

The plasticizer component of the hydrophobic phase acts is preferably, although not necessarily, an elastomeric polymer that acts not only as a plasticizer but also as a diluent. By "plasticizing" is meant that the component both decreases the glass transition temperature of the hydrophobic polymer and reduces its melt viscosity. Suitable plasticizing elastomers are natural and synthetic elastomeric polymers, including, for example, AB, ABA, and "multiarmed" (AB)_n block copolymers, where for example, A is a polymerized segment or "block" comprising aryl-substituted vinyl monomers, preferably styrene, α -methyl styrene, vinyl toluene, and the like, B is an elastomeric, conjugated polybutadiene or polyisoprene block, and x has a value of 3 or more. Preferred elastomers are butadiene-based and isoprene-based polymers, particularly styrene-

WO 02/087645

PCT/US02/4280

butadiene-styrene (SBS), styrene-butadiene (SB), styrene-isoprene-styrene (SIS), and styrene-isoprene (SI) block copolymers, where "S" denotes a polymerized segment or "block" of styrene monomers, "B" denotes a polymerized segment or block of butadiene monomers, and "I" denotes a polymerized segment or block of isoprene monomers. Other suitable elastomers include radial block copolymers having a SEBS backbone (where "E" and "B" are, respectively, polymerized blocks of ethylene and butylene) and I and/or SI arms. Natural rubber (polyisoprene) and synthetic polyisoprene can also be used.

- Commercially available elastomers useful in the practice of the present invention include linear SIS and/or SI block copolymers such as Quintac® 3433 and Quintac® 3421, available from Nippon Zenn Company, Ltd. (U.S. sales office—Louisville, Ky.); Vectro® DFX 559, Vectro® 4111 and Vectro® 4113, available from Dexcel, a partnership of Exxon Chemical Co. (Houston, Tex.) and Dow Chemical Co. (Midland Mich.); and Kraton® rubbers, such as Kraton 604x, Kraton D-1107, Kraton D-1117, and Kraton D-1113, available from Shell Chemical Co. (Houston, Tex.). Kraton D-1107 is a predominantly SIS elastomer containing about 15% by weight SI blocks.
- Kraton D-1320x is an example of a commercially available (SI), T_g multimer block copolymer in which some of the arms are polyisoprene blocks. Commercially available butadiene-based elastomers include SBS and/or SB rubbers, such as Kraton D-1101, D-1102 and D-1118X, from Shell Chemical Co. Solprene® 1205, an SB block copolymer available from Hoeschemer, Inc. (Houston, Tex.), and Kraton TKG-101 (sometimes called "Tackly G"), a radial block copolymer having an SEBS backbone (E=ethylene block; B=butylene block) and I and/or SI arms.

- Other plasticizers may also be used, including, without limitation, the following low molecular weight plasticizers: dialkyl phthalates, dicycloalkyl phthalates, diaryl phthalates and mixed alkyl-aryl phthalates as represented by dimethyl phthalate, diethyl phthalate, dipropyl phthalate, di(2-ethylhexyl)phthalate, di-isopropyl phthalate, diisopentyl phthalate and diisopentyl phthalate; alkyl and aryl phosphates such as tributyl phosphate, triethyl phosphate, triisopentyl phosphate, and triphenyl phosphate; alkyl citrate and citrate esters such as trimethyl citrate, triethyl citrate, tributyl citrate, azetyl triethyl citrate, and trihexyl citrate; alkyl adipates such as dioctyl adipate, diethyl adipate, di(2-methylethyl)adipate, and dihexyl adipate; dialkyl tartrates such as diethyl tartrate and dibutyl tartrate; alkyl sebacates such as diethyl sebacate, dipropyl sebacate and diononyl sebacate; alkyl succinates such as diethyl succinate and dibutyl succinate; alkyl glycolates, alkyl glycerolates, glycol esters and glycerol esters such as glycerol diacetate, glycerol trisacetate (triscetin), glycerol monoacetate diacetate, methyl phthalyl ethyl glycolate, butyl phthalyl butyl glycolate, ethylene glycol diacetate, ethylene glycol dibutyrate, triethylene glycol diacetate, triethylene glycol dibutyrate and triethylene glycol dipropionate; and low molecular weight polyalkylene glycols (molecular weight 200 to 600) such as polyethylene glycol 400, and mixtures thereof.

WO 02/087645

PCT/US02/14360

The amount of the plasticizer present in the composition will depend on the degree of tack desired, but generally represents in the range of about 25 wt.% to 45 wt.%, preferably about 25 wt.% to 40 wt.%, optimally about 30 wt.%, of the composition after drying.

3. THE TACKIFYING RESIN

The tackifying resin is a relatively low molecular weight resin (weight average molecular weight generally less than about 50,000) having a fairly high glass transition temperature. Tackifying resins include, for example, rosin derivatives, terpene resins, and synthetic or naturally derived petroleum resins. Preferred tackifying resins herein are generally selected from the group of non-polar tackifying resins, such as Regalite® 1085 (a hydrogenated hydrocarbon resin) and Regalite® Resins such as Regalite® 1900, available from Hercules, Escore® 1304 (also a hydrocarbon resin) and Escore® 1102 available from Exxon Chemical Company, Wingtack® 95 (a synthetic polyterpene resin), or Wingtack® 85, available from Goodyear Tire and Rubber. The resin represents approximately 5 wt.% to about 15 wt.%, preferably 7.5 wt.% to 12 wt.%, and preferably 7.5 wt.% to 10 wt.%, relative to the dry hydrogel composition. If increased adhesion is desired, a greater quantity of the resin should be used. Ideally, the weight ratio of the resin to the hydrophobic PSA is in the range of approximately 40:60 to 60:40.

4. THE OPTIONAL ANTIOXIDANT

Incorporation of an antioxidant is optional but preferred. The antioxidant serves to enhance the oxidative stability of the hydrogel composition. Heat, light, impurities, and other factors can all result in oxidation of the hydrogel composition. Thus, ideally, antioxidants should protect against light-induced oxidation, chemically induced oxidation, and thermally induced oxidative degradation during processing and/or storage. Oxidative degradation, as will be appreciated by those in the art, involves generation of peroxy radicals, which in turn react with organic materials to form hydroperoxides. Primary antioxidants are peroxy free radical scavengers, while secondary antioxidants induce decomposition of hydroperoxides, and thus protect a material from degradation by hydroperoxides. Most primary antioxidants are sterically hindered phenols, and preferred such compounds for use herein are tetrakis [methylene (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamyl)] methane (e.g., Irganox® 1010, from Ciba-Geigy Corp., Hawthorne, NY) and 1,3,5-trimethyl-2,4,6-tris [3,5-di-4-hydroxy-benzyl] benzene (e.g., Irganox® 330, from Ethyl Corp.). A particularly preferred secondary antioxidant that may replace or supplement a primary antioxidant is tri(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite (e.g., Irganox® 168, Ciba-Geigy Corp.). Other antioxidants, including but not limited to multi-functional antioxidants, are also useful herein. Multifunctional antioxidants serve as both a primary and a secondary antioxidant. Irganox® 1520 D, manufactured by Ciba-Geigy is one example of a multifunctional

WO 02/087645

PCT/US92/14260

antioxidant. Vitamin E antioxidants, such as that sold by Ciba-Geigy as Irganox® 617, are also useful in the present hydrogel compositions. Other suitable antioxidants include, without limitation, ascorbic acid, ascorbic palmitate, tocopherol acetate, propyl gallate, butylhydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), bis(1,2,2,6,6-pentamethyl-4-piperidinyl)-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl/Benzoylpropionates, (available as Tinuvin® 144 from Ciba-Geigy Corp.) or a combination of octadecyl 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydro-cinnamate (also known as octadecyl 3-(3',5'-di-tert-butyl-4'-hydroxybenzyl)propionate) (available as Nuvaguard® 76 from Chiraloy Chemical Co., Middlebury, CT) and bis(1,2,2,6,6-pentamethyl-4-piperidinyl)sebacate) (available as Tinuvin® 765 from Ciba-Geigy Corp.). Preferably, the antioxidant is present in amount up to about 2 wt.% of the hydrogel composition; typically, the amount of antioxidant is in the range of about 0.05 wt.% to 1.5 wt.%.

B. THE DISCONTINUOUS HYDROPHILIC PHASE

The discontinuous hydrophilic phase represents on the order of 25 wt.% to 65 wt.%, preferably 30 wt.% to 55 wt.%, most preferably 30 wt.% to 40 wt.% of the dry hydrogel composition, and is comprised of a crosslinked hydrophilic polymer that is insoluble in water under standard conditions of storage and use, but is water-swellaible. The degree of crosslinking is selected so that the polymer will not melt during manufacture of the composition, ensuring that the hydrophilic phase remains discontinuous in the final product. Suitable polymers for the discontinuous hydrophilic phase include, but are not limited to: crosslinked cellulose polymers (such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose), crosslinked acrylate polymers and copolymers; carbomers, i.e., hydroxylated vinyl polymers also referred to as "interpolymers," which are prepared by crosslinking a monoolefinic acrylic acid monomer with a polyalkyl ether of sucrose (commercially available under the trademark Carbopol® from the B.F. Goodrich Chemical Company); crosslinked acrylamide-sodium acrylate copolymers; gelatin; vegetable polysaccharides, such as alginates, pectins, carrageenans, or xanthans; starch and starch derivatives; and galactomannan and galactomannan derivatives.

Preferred polymers suitable for forming the discontinuous hydrophilic phase are based on polysaccharides, either natural or synthetic. Materials of this class include, e.g., crosslinked, normally water-soluble cellulose derivatives that are crosslinked to provide water-insoluble, water-swellaible compounds, such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose (CMC), crosslinked hydroxyethyl cellulose (HEC), crosslinked partial free acid CMC, and guar gum grafted with acrylamide and acrylic acid salts in combination with divinyl compounds, e.g., methylene-bis acrylamide. Within the aforementioned class, the more preferred materials are crosslinked CMC derivatives, particularly crosslinked sodium CMC and crosslinked HEC.

WO 02/087645

PCT/US02/4296

Sodium CMC can be cross-linked with any of a number of reagents that are difunctional with respect to cellulose. Crosslinking methods applicable to sodium CMC are discussed in, e.g., U.S. Patent Nos. 3,168,421 and 3,585,364. Reagents that are difunctional with respect to cellulose include formaldehyde, epichlorohydrin and diepoxide reagents. Epichlorohydrin is a particularly useful cross-linker. Cross-linking can be accomplished by either the wet or dry method taught in the referenced patents. Either technique produces a water-insoluble but water-swelling polymer.

Crosslinked sodium CMC can also be provided without need for a crosslinking agent, by partial acidification of the uncrosslinked, esterified polymer (i.e., sodium CMC itself) to prepare "partial free acid CMC," followed by drying. During the drying process, the free acidic groups of the partial free acid CMC crosslink via an internal esterification reaction, as described, for example, in U.S. Patent No. 4,128,692. Preparation of partial free acid CMC is known in the art, and described in U.S. Patent No. 3,379,720.

A particularly preferred crosslinked hydrophilic polymer is crosslinked sodium CMC, available as Aquasorb® A500 from Aquasorb, a division of Hercules, Inc.

C. OPTIONAL ADDITIVES

The hydrogel composition may also include conventional additives such as fillers, preservatives, pH regulators, softeners, thickeners, pigments, dyes, refractive particles, stabilizers, toughening agents, detackifiers, pharmaceutical agents, and permeation enhancers. In those embodiments wherein adhesion is to be reduced or eliminated, conventional detackifying agents may also be used. These additives, and amounts thereof, are selected in such a way that they do not significantly interfere with the desired chemical and physical properties of the hydrogel composition.

Absorbent fillers may be advantageously incorporated to control the degree of hydration when the adhesive is on the skin or other body surface. Such fillers can include microcrystalline cellulose, talc, lactose, kaolin, mannitol, colloidal silica, alumina, zinc oxide, titanium oxide, magnesium silicate, magnesium aluminum silicate, hydrophobic starch, calcium sulfate, calcium stearate, calcium phosphate, calcium phosphate dihydrate, woven and non-woven paper and cotton materials. Other suitable fillers are inert, i.e., substantially non-adsorbent, and include, for example, polyethylenes, polypropylenes, polyurethane polyether amide copolymers, polyesters and polyester copolymers, nylon and rayon. A preferred filler is colloidal silica, e.g., Cab-O-Sil® (Cabot Corporation, Boston MA).

Preservatives include, by way of example, p-chloro-m-cresol, phenylethyl alcohol, phenoxymethyl alcohol, chlorobutanol, 4-hydroxybenzoic acid methyl ester, 4-hydroxybenzoic acid

WO 02/087645

PCT/US02/14260

propylester, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, chlorhexidine diacetate or gluconate, ethanol, and propylene glycol.

Compounds useful as pH regulators include, but are not limited to, glycerol buffers, citrate buffers, borate buffers, phosphate buffers, or citric acid-phosphate buffers may also be included so as to ensure that the pH of the hydrogel composition is compatible with that of an individual's body surface.

Suitable cosurfactants include citric acid esters, such as triethylcitrate or acetyl triethylcitrate, tartaric acid esters such as dibutyltartrate, glycerol esters such as glycerol linoleate and glycerol triacetate, phthalic acid esters, such as dibutyl phthalate and diethyl phthalate; and/or hydrophilic surfactants, preferably hydrophilic non-ionic surfactants, such as, for example, partial fatty acid esters of sugars, polyethylene glycol fatty acid esters, polyethylene glycol fatty alcohol ethers, and polyethylene glycol sorbitan-fatty acid esters.

Preferred thickeners herein are naturally occurring compounds or derivatives thereof, and include, by way of example: collagen; galactomannans; starches; starch derivatives and hydrolysates; cellulose derivatives such as methyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropyl methyl cellulose; colloidal silicic acids; and sugars such as lactose, saccharose, fructose and glucose. Synthetic thickeners such as polyvinyl alcohol, vinylpyrrolidone-vinylacetate-copolymers, polyethylene glycols, and polypropylene glycols may also be used.

Suitable pharmacologically active agents and optional permeation enhancers are described in Section V, *infra*.

III. HYDROGEL COMPOSITIONS WITH A DISCONTINUOUS HYDROPHOBIC PHASE AND A CONTINUOUS HYDROPHILIC PHASE:

In an alternative embodiment, a hydrogel composition is provided that is comprised of:

(a) a hydrophobic discontinuous phase comprising:

- (i) a crosslinked hydrophobic polymer,
- (ii) a plasticizer, preferably elastomeric,
- (iii) a tackifying resin, and
- (iv) an optional antioxidant; and

(b) a continuous hydrophilic phase comprising:

- (i) a water-swellaible, water-insoluble polymer,
- (ii) a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto, and
- (iii) an optional low molecular weight plasticizer.

WO 02/08745

PCT/R50214260

In this embodiment, the components of the hydrophobic discontinuous phase are as described in Section II, and the optional additives discussed therein may be present in this embodiment as well. Here, however, the hydrophilic phase is continuous rather than discontinuous, and is comprised of the following components: a water-swellaible, water-insoluble polymer; a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto; and an optional low molecular weight plasticizer.

The water-swellaible, water-insoluble polymer is capable of at least some degree of swelling when immersed in an aqueous liquid but is insoluble in water within a selected pH range, generally up to a pH of at least about 7.5 to 8.5. The polymer may be comprised of a cellulose ester, for example, cellulose acetate, cellulose acetate propionate (CAP), cellulose acetate butyrate (CAB), cellulose propionate (CP), cellulose butyrate (CB), cellulose propionate butyrate (CPB), cellulose diacetate (CDA), cellulose triacetate (CTA), or the like. These cellulose esters are described in U.S. Patent Nos. 1,698,049, 1,683,347, 1,880,808, 1,810,560, 1,984,147, 2,129,052, and 3,617,201, and may be prepared using techniques known in the art or obtained commercially. Commercially available cellulose esters suitable herein include CA 320, CA 398, CAB 381, CAB 551, CAB 553, CAP 482, CAP 504, all available from Eastman Chemical Company, Kingsport, Tenn. Such cellulose esters typically have a number average molecular weight of between about 10,000 and about 75,000.

Generally, the cellulose ester comprises a mixture of cellulose and cellulose ester monomer units; for example, commercially available cellulose acetate butyrate contains cellulose acetate monomer units as well as cellulose butyrate monomer units and unesterified cellulose units. Preferred cellulose esters herein are cellulose acetate propionate compositions and cellulose acetate butyrate compositions having the butyryl, propionyl, acetyl, and unesterified (OH) cellulose content as indicated below:

	Butyrate (%)	Acetyl (%)	OH (%)	MW (g/mole)	T _g (°C)	T _m (°C)
Cellulose Acetate	17-52	2-6	1.1-4.8	12,000-70,000	96-141	130-240
Butyrate		29.5				

	Propionate (%)	Acetyl (%)	OH (%)	MW (g/mole)	T _g (°C)	T _m (°C)
Cellulose Acetate	42.5-47.7	0.6-1.5	1.7-3.0	15,000-75,000	142-159	168-210
Propionate						

The preferred molecular weight, glass transition temperature (T_g) and melting temperature (T_m) are also indicated. Also, suitable cellulose polymers typically have an inherent viscosity (I.V.) of about 0.2 to about 3.0 deciliters/gram, preferably about 1 to about 1.6 deciliters/gram, as

WO 02/087545

PCT/US02/14269

measured at a temperature of 25 °C for a 0.5 gram sample in 100 ml of a 60/40 by weight solution of phenol/tetrachloroethane.

- Other preferred water-swellaible polymers are acrylate polymers, generally formed from acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, and/or other vinyl monomers. Suitable acrylate polymers are those copolymers available under the tradename "Eudragit" from Rohm Pharma (Germany), as indicated *supra*. The Eudragit series E, L, S, RL, RS and NE copolymers are available as stabilized in organic solvent, in an aqueous dispersion, or as a dry powder. Preferred acrylate polymers are copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate, such as the Eudragit L and Eudragit S series polymers. Particularly preferred such copolymers are Eudragit L-30D-55 and Eudragit L-100-55 (the latter copolymer is a spray-dried form of Eudragit L-30D-55 that can be reconstituted with water). The molecular weight of the Eudragit L-30D-55 and Eudragit L-100-55 copolymer is approximately 135,000 Da, with a ratio of free carboxyl groups to ester groups of approximately 1:1. The copolymer is generally insoluble in aqueous fluids having a pH below 5.5. Another particularly suitable methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer is Eudragit S-100, which differs from Eudragit L-30D-55 in that the ratio of free carboxyl groups to ester groups is approximately 1:2. Eudragit S-100 is insoluble at pH below 5.5, but unlike Eudragit L-30D-55, is poorly soluble in aqueous fluids having a pH in the range of 5.5 to 7.0. This copolymer is soluble at pH 7.0 and above. Eudragit L-100 may also be used, which has a pH-dependent solubility profile between that of Eudragit L-30D-55 and Eudragit S-100, insofar as it is insoluble at a pH below 6.0. It will be appreciated by those skilled in the art that Eudragit L-30D-55, L-100-55, L-100, and S-100 can be replaced with other acceptable polymers having similar pH-dependent solubility characteristics.

- The second component of the continuous hydrophilic phase is a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding to the hydrophilic polymer, and optionally capable of ionically or covalently bonding to the hydrophilic polymer as well. Suitable hydrophilic polymers include repeating units derived from an N-vinyl lactam monomer, a carboxy vinyl monomer, a vinyl ester monomer, an ester of a carboxy vinyl monomer, a vinyl amide monomer, and/or a hydroxy vinyl monomer. Such polymers include, by way of example, poly(N-vinyl lactams), poly(N-vinyl acrylamides), poly(N-allylacrylamides), substituted and unsubstituted acrylic and methacrylic acid polymers, polyvinyl alcohol (PVA), polyvinylamine, copolymers thereof and copolymers with other types of hydrophilic monomers (e.g. vinyl acetate).

- Poly(N-vinyl lactams) useful herein are preferably noncrosslinked homopolymers or copolymers of N-vinyl lactam monomer units, with N-vinyl lactam monomer units representing the majority of the total monomeric units of a poly(N-vinyl lactams) copolymer. Preferred

WO 02/987645

PCT/RUS02/4269

poly(N-vinyl lactams) for use in conjunction with the invention are prepared by polymerization of one or more of the following N-vinyl lactam monomers: N-vinyl-2-pyrrolidone; N-vinyl-2-valerolactam; and N-vinyl-2-caprolactam. Nonlimiting examples of non-N-vinyl lactam comonomers useful with N-vinyl lactam monomeric units include N,N-dimethylacrylamide, acrylic acid, methacrylic acid, hydroxyethylmethacrylate, acrylamide, 2-acrylamido-2-methyl-1-propane sulfonic acid or its salt, and vinyl acetate.

Poly (N-alkylacrylamides) include, by way of example, poly(methacrylamide) and poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm).

Polymers of carboxy vinyl monomers are typically formed from acrylic acid, methacrylic acid, crotonic acid, isocrotonic acid, itaconic acid and anhydride, a 1,2-dicarboxylic acid such as maleic acid or fumaric acid, maleic anhydride, or mixtures thereof, with preferred hydrophilic polymers within this class including polyacrylic acid and polymethacrylic acid, with polyacrylic acid most preferred.

Preferred hydrophilic polymers herein are the following: poly(N-vinyl lactams), particularly polyvinyl pyrrolidone (PVP) and poly(N-vinyl caprolactam) (PVCap); poly(N-vinyl acetamide), particularly polyacetamide *per se*; polymers of carboxy vinyl monomers, particularly polyacrylic acid and polymethacrylic acid; and copolymers and blends thereof. PVP and PVCap are particularly preferred.

The molecular weight of the hydrophilic polymer is not critical; however, the number average molecular weight of the hydrophilic polymer is generally in the range of approximately 100,000 to 2,000,000, more typically in the range of approximately 500,000 to 1,500,000. The oligomer is "complementary" to the hydrophilic polymers in that it is capable of hydrogen bonding thereto. Preferably, the complementary oligomer is terminated with hydroxyl groups, amino or carboxyl groups. The oligomer typically has a glass transition temperature T_g in the range of about -100°C to about -30°C and a melting temperature T_m lower than about 20°C. The oligomer may be also amorphous. The difference between the T_g values the hydrophilic polymer and the oligomer is preferably greater than about 50 °C, more preferably greater than about 100 °C, and most preferably in the range of about 150 °C to about 100° C. The hydrophilic polymer and complementary oligomer should be compatible, i.e. capable of forming a homogeneous blend that exhibits a single T_g intermediate between those of the unblended components. Generally, the oligomer will have a molecular weight in the range from about 45 to about 800, preferably in the range of about 45 to about 600. Examples of suitable oligomers include, but are not limited to, low molecular weight polyols (e.g., glycerol), oligoalkylene glycols such as ethylene glycol and propylene glycol, ether alcohols (e.g., glycol ethers), alkane diols from butane diol to octane diol, including carboxyl-terminated and amino-terminated derivatives of polyalkylene glycols. Polyalkylene glycols, optionally carboxyl-terminated, are preferred herein, and polyethylene

WO 02/087545

PCT/US02/14269

glycol having a molecular weight in the range of about 300 to 600 is an optimal complementary oligomer.

It will be appreciated from the foregoing that a single compound, e.g., a low molecular weight poly(ethylene glycol) such as poly(ethylene glycol) having a molecular weight in the range of about 300 to 600, can serve as both the complementary oligomer and the low molecular weight plasticizer.

As discussed in commonly assigned U.S. Patent Publication No. 2002/0037977, published March 28, 2002, the ratio of the hydrophilic polymer to the complementary oligomer in the aforementioned blend affects both adhesive strength and the cohesive strength. As explained in the aforementioned publication, the complementary oligomer decreases the glass transition of the hydrophilic polymer/complementary oligomer blend to a greater degree than predicted by the Fox equation, which is given by equation (1)

$$(1) \quad \frac{1}{T_{g, \text{predicted}}} = \frac{w_{\text{poly}}}{T_{g, \text{poly}}} + \frac{w_{\text{olig}}}{T_{g, \text{olig}}}$$

where $T_{g, \text{predicted}}$ is the predicted glass transition temperature of the hydrophilic polymer/complementary oligomer blend, w_{poly} is the weight fraction of the hydrophilic polymer in the blend, w_{olig} is the weight fraction of the complementary oligomer in the blend, $T_{g, \text{poly}}$ is the glass transition temperature of the hydrophilic polymer, and $T_{g, \text{olig}}$ is the glass transition temperature of the complementary oligomer. As also explained in that patent publication, an adhesive composition having optimized adhesive and cohesive strength can be prepared from a hydrophilic polymer and a complementary oligomer by selecting the components and their relative amounts to give a predetermined deviation from $T_{g, \text{predicted}}$. Generally, to maximize adhesion, the predetermined deviation from $T_{g, \text{predicted}}$ will be the maximum negative deviation, while to minimize adhesion, any negative deviation from $T_{g, \text{predicted}}$ is minimized. Optimally, the complementary oligomer represents approximately 25 wt.% to 75 wt.%, preferably about 30 wt.% to about 60 wt.%, of the hydrophilic polymer/complementary oligomer blend, and, correspondingly, the hydrophilic polymer represents approximately 75 wt.% to 25 wt.%, preferably about 70 wt.% to about 40 wt.%, of the hydrophilic polymer/oligomer blend.

As the complementary oligomer itself acts as a plasticizer, it is not generally necessary to incorporate an added plasticizer. However, inclusion of an additional low molecular weight plasticizer in the composition is optional and may, in some cases, be advantageous. Suitable low molecular weight plasticizers include those set forth in Section II.A.2, i.e.: dialkyl phthalates, diaryloalkyl phthalates, diaryl phthalates and mixed alkyl-aryl phthalates as represented by dimethyl phthalate, diethyl phthalate, dipropyl phthalate, di(2-ethylhexyl) phthalate, di-isopropyl

WO 02/087645

PCT/US02/14369

phthalate, diethyl phthalate and diisopropyl phthalate; alkyl and aryl phosphates such as tributyl phosphate, triethyl phosphate, tricresyl phosphate, and triphenyl phosphate; alkyl citrate and citric esters such as trimethyl citrate, triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, and trihexyl citrate; dialkyl adipates such as dioctyl adipate (DOA; also referred to as bis(2-ethylhexyl)-adipate), diethyl adipate, di(2-methylethyl)adipate, and dihexyl adipate, dialkyl tartrates such as diethyl tartrate and dibutyl tartrate; dialkyl sebacates such as diethyl sebacate, diisopropyl sebacate and dinonyl sebacate; dialkyl succinates such as diethyl succinate and dibutyl succinate; alkyl glycolates, alkyl glycerolates, glycol esters and glycerol esters such as glycerol diacetate, glycerol triacetate (triacetin), glycerol monolactate diacetate, methyl phthalyl ethyl glycolate, butyl phthalyl butyl glycolate, ethylene glycol diacetate, ethylene glycol dibenzoate, triethylene glycol diacetate, triethylene glycol dibutyrate and triethylene glycol dipropionate, and mixtures thereof. Preferred low molecular weight plasticizers for the continuous hydrophilic phase are triethyl citrate, diethyl phthalate, and dioctyl adipate, with dioctyl adipate most preferred.

With the proper ratio of the water-swellaible, water-insoluble polymer, low molecular weight plasticizer, and hydrophilic polymer/complementary oligomer blend, the hydrogel composition in this embodiment can be made translucent. Specifically, the relative amount of each component should be as follows in order to achieve a translucent composition:

water-swellaible, water-insoluble polymer, about 2 wt.% to 15 wt.%, preferably, for cellulose esters, about 3 wt.% to 15 wt.%,
optional low molecular weight plasticizer, about 2.5 wt.% to 5.0 wt.%, if present; and hydrophilic polymer/complementary oligomer blend, about 17.5 wt.% to 45 wt.%.

IV. HYDROGEL COMPOSITIONS ENTIRELY COMPOSED OF A CONTINUOUS HYDROPHILIC

PHASE:

In another embodiment, the hydrogel composition does not contain a hydrophobic phase, but instead is entirely comprised of a continuous hydrophilic phase, although optional additives may be included as discussed in Section II.B. The hydrophilic phase includes a water-swellaible, water-insoluble polymer as described in Section III, a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer that can serve as a low molecular weight plasticizer, and, optionally, an additional low molecular weight plasticizer. In this embodiment, the hydrophilic polymer in the blend is as described in Section III, and the complementary oligomer is a low molecular weight polyalkylene glycol (molecular weight 300-600) such as polyethylene glycol 400, and can also serve as a low molecular weight plasticizer. Alternatively, a different compound can be incorporated as an additional low molecular weight plasticizer, in which case any of the low molecular weight plasticizers described in Section III can be used.

WO 02/087645

PCT/US99/14269

The water-swellable, water-insoluble polymer is preferably a cellulose ester or an acrylic acid or acrylate polymer or copolymer, as described in Section III. However, for these hydrogel compositions, when prepared using a solution casting technique, the water-swellable, water-insoluble polymer should be selected to provide greater cohesive strength and thus facilitate film forming (generally, for example, cellulose acetate propionate tends to improve cohesive strength to a greater degree than cellulose acetate butyrate).

Optimally, to achieve transducence, the relative amounts of each component in the hydrogel composition are as follows:

- water-swellable, water-insoluble polymer, about 30 wt.% to 40 wt.%;
- hydrophilic polymer, about 25 wt.% to 30 wt.%,
- low molecular weight plasticizer and/or complementary oligomer, about 30 wt.% to 35 wt.%,

In this embodiment, when the water-swellable polymer is an acrylic acid or acrylate polymer, a hydrogel is provided that can be reversibly dried, i.e., after removal of water and any other solvents, the dried hydrogel may be reconstituted to its original state by addition of water. In addition, hydrophilic hydrogels prepared with an acrylic acid/acrylate water-swellable polymer are generally substantially nontacky prior to contact with water, but become tacky upon contact with a moist surface. This property enables positioning or repositioning on a surface before or as the hydrogel becomes tacky and adheres to the surface. In addition, acrylate-combining compositions can generally provide swelling in the range of about 400% to 1500% upon immersion of the hydrogel composition in water or other aqueous liquid, at a pH of less than 8.5, although the ratio of the acrylate polymer to the hydrophilic polymer/complementary oligomer blend can be selected so as that the rate and extent of swelling in an aqueous environment has a predetermined pH-dependence.

By contrast, incorporating a cellulose ester as the water-swellable polymer renders the hydrogel tacky prior to application to a moist surface, but nontacky upon absorption of water. It will be appreciated that such a composition is particularly useful in a wound dressing, where a decrease in tack is desired for ultimate removal of the product from a wound.

V. HYDROGEL COMPOSITIONS CONTAINING AN ACTIVE AGENT:

Any of the above-described hydrogel compositions may be modified so as to contain an active agent and thereby act as an active agent delivery system when applied to a body surface in active agent-transmitting relation thereto. The release of active agents "loaded" into the present hydrogel compositions typically involves both absorption of water and desorption of the agent via a swelling-controlled diffusion mechanism. Active agent-containing hydrogel compositions may be employed, by way of example, in transdermal drug delivery systems, in wound dressings, in

WO 02/087645

PCT/R502/4360

topical pharmaceutical formulations, in implanted drug delivery systems, in oral dosage forms, and the like.

Suitable active agents that may be incorporated into the present hydrogel compositions and delivered systemically (e.g., with a transdermal, oral, or other dosage form suitable for systemic administration of a drug) include, but are not limited to: analgesic agents; anesthetic agents; antiarthritic agents; respiratory drugs, including antiasthmatic agents; anticancer agents, including nonsteroidal drugs; anticholinergics; anticonvulsants; antidepressants; antidiabetic agents; antidiarrheals; antihelmintics; antihistamines; antihypertensive agents; antihypertensive agents; anti-infective agents such as antibiotics and antiviral agents; antiinflammatory agents; antimigraine preparations; anti-nauseants; antiparkinsonism agents; antipruritics; antipsychotics; antipyretics; antispasmodics; antitubercular agents; antulcer agents; antiviral agents; anxiolytics; appetite suppressants; attention deficit disorder (ADD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drugs; cardiovascular preparations including calcium channel blockers, intravascular agents, central nervous system (CNS) agents, beta-blockers and antiarrhythmic agents; central nervous system stimulants; cough and cold preparations, including decongestants; diuretics; genetic materials; herbal remedies; hormones; hypotensives; hypoglycemic agents; immunosuppressive agents; leukotriene inhibitors; mitotic inhibitors; muscle relaxants; narcotic antagonists; nicotine; nutritional agents, such as vitamins, essential amino acids and fatty acids; ophthalmic drugs such as antiglaucoma agents; parasympatholytics; peptide drugs; psychostimulants; sedatives; steroids, including progestogens, estrogens, corticosteroids, androgens and anabolic agents; smoking cessation agents; sympathomimetics; tranquilizers; and vasodilators including general coronary, peripheral and cerebral. Specific active agents with which the present adhesive compositions are useful include, without limitation, acacetin, capsaicin, lauroyl dimethylamine, aminocaproic acid, nitroglycerine, verapamil, propafenone, silabiol, feridone, clonidine, cytosine, phenazepam, nifedipine, flucanin, and salbutamol.

For topical drug administration and/or medicated cushions (e.g., medicated footpads), suitable active agents include, by way of example, the following:

Bacteriostatic and bactericidal agents: Suitable bacteriostatic and bactericidal agents include, by way of example: halogen compounds such as iodine, iodo-povidone complexes (i.e., complexes of PVP and iodine, also referred to as "povidine" and available under the trademark Betadine® from Purdue Frederick), iodine salts, chloramine, chlorhexidine, and sodium hypochlorite; silver and silver-containing compounds such as sulfadiazine, silver protein acrylate, silver nitrate, silver acetate, silver lactate, silver sulfate and silver chloride; organotin compounds such as tri-n-butyltin benzate; zinc and zinc salts; oxidants, such as hydrogen peroxide and potassium permanganate; and mercury compounds, such as

Antibiotic agents: Sulfonamide antibiotic agents include, but are not limited to, antibiotics of the Incomycin family (referring to a class of antibiotic agents originally recovered from *streptococcus lincolnensis*), antibiotics of the tetracycline family (referring to a class of antibiotic agents originally recovered from *streptococcus aureofaciens*), and sulfa-based antibiotics, i.e., sulfonamides. Exemplary antibiotics of the Incomycin family include Incomycin itself (6,6'-dideoxy-4-[[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrimidinyl)carboxyl]amino]-1-thio-1,3-dioxo-2-o-galactooctapentamides], clindamycin, the 7-deoxy-7-thio derivative of Incomycin (1,7,7-thio-6,6',7,8-tetrideoxy-4-[[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrimidinyl)carboxyl]amino]-1-thio-1,3-dioxo-2-o-galactooctapentamides]), related compounds as described, for example, in U.S. Patent Nos. 3,475,407, 3,505,127, 3,544,511 and 3,513,155, and pharmacologically acceptable salts and esters thereof. Exemplary antibiotics of the tetracycline family include tetracycline itself (4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,6',11,12a-octahydro-6,6,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-*asphar*-catharocyclohexanoides), chlorotetracycline, oxytetracycline, tetracycline, demeclocycline, rolitetracycline, methacycline and doxycycline and their pharmacologically acceptable salts and esters, particularly acid addition salts such as the hydrochloride salt. Exemplary sulfa-based antibiotics include, but are not limited to, the sulfonamides sulfacetamide, sulfathiazole, sulfadiazine, sulfadione, sulfafurazone, sulfamonomethoxine, sulfamethiazole, sulfamethoxazole, and pharmacologically acceptable salts and esters thereof, e.g., sulfamethoxazole sodium.

[illegible]

WO 02/097545

PCT/US02/14260

thimylal, thiobutabarbital, thiopental, tilycaine, trimecaine, zoluzime, and combinations thereof. Tetracaine, lidocaine and prilocaine are referred pain relieving agents herein.

- Other topical agents that may be delivered using the present hydrogel compositions as drug delivery systems include the following: antifungal agents such as undecylenic acid, tolnaftate, miconazole, griseofulvin, ketoconazole, ciclopirox, clotrimazole and chlorhexidine; keratolytic agents, such as salicylic acid, lactic acid and urea; vesicants such as cantharidin; anti-
 5 acne agents such as organic peroxides (e.g., benzoyl peroxide), retinoids (e.g., retinoic acid, adapalene, and tazarotene), sulfonamides (e.g., sodium sulfacetamide), resorcinol, corticosteroids (e.g., triamcinolone), alpha-hydroxy acids (e.g., lactic acid and glycolic acid), alpha-keto acids
 10 (e.g., glyoxylic acid), and antibacterial agents specifically indicated for the treatment of acne, including azelaic acid, clindamycin, erythromycin, mupirocin, minocycline, nadifloxacin, cephalaxin, doxycycline, and ofloxacin; skin-lightening and bleaching agents, such as hydroquinone, kojic acid, glycolic acid and other alpha-hydroxy acids, arbutin, and certain
 15 organic peroxides; agents for treating warts, including salicylic acid, imiquimod, dinitrochlorobenzene, dibutyl squaric acid, podophyllin, podophyllotoxin, cantharidin, trichloroacetic acid, bleomycin, cidofovir, squalene, and analogs thereof; and anti-inflammatory agents such as corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), where the NSAIDs include ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, benoxaprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprofen, pranoprofen, suprofen, alminoprofen, butibufen,
 20 fenbufen, and tiaprofenic acid.

- For wound dressings, suitable active agents are those useful for the treatment of wounds, and include, but are not limited to bacteriostatic and bactericidal compounds, antibiotic agents, pain relieving agents, vasodilators, tissue-healing enhancing agents, amino acids, proteins, proteolytic enzymes, cytokines, and polypeptide growth factors. Specific such agents are set forth
 25 in Section IX, *infra*.

- For topical and transdermal administration of some active agents, and in wound dressings, it may be necessary or desirable to incorporate a permeation enhancer into the hydrogel composition in order to enhance the rate of penetration of the agent into or through the skin. Suitable enhancers include, for example, the following: sulfides such as dimethylsulfoxide (DMSO) and decylmethylsulfoxide (C₁₀MSO); ethers such as diethylene glycol monomethyl ether (available commercially as Transcutol®) and diethylene glycol monomethyl ether; surfactants
 30 such as sodium laurate, sodium lauryl sulfate, cetyltrimethylammonium bromide, benzalkonium chloride, Poloxamer (237, 182, 184), Tweens (20, 40, 60, 80) and Igepal® (U.S. Patent No. 4,783,450); the 1-substituted azacycloheptan-2-ones, particularly 1-n-dodecylazacycloheptan-2-one.
 35

WO 02/087645

PCT/US02/4256

- 2-one (available under the trademark Axzone® from Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.; see U.S. Patent Nos. 3,989,816, 4,316,893, 4,405,616 and 4,557,934); alcohols such as ethanol, propanol, octanol, decanol, benzyl alcohol, and the like; fatty acids such as lauric acid, oleic acid and valeric acid, fatty acid esters such as isopropyl myristate, isopropyl palmitate, methylpropionate, and ethyl oleate, polyols and esters thereof such as propylene glycol, ethylene glycol, glycerol, butanediol, polyethylene glycol, and polyethylene glycol monolaurate (PEGML; see, e.g., U.S. Patent No. 4,568,343); amides and other nitrogenous compounds such as urea, dimethylacetamide (DMA), dimethylformamide (DMF), 2-pyrrolidone, 1-methyl-2-pyrrolidone, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine; terpenes; alkalones; and organic acids, particularly salicylic acid and salicylates, citric acid and succinic acid. Mixtures of two or more enhancers may also be used.

VI. CONDUCTIVE HYDROGEL COMPOSITIONS

- The hydrogel compositions of the invention can be rendered electrically conductive for use in biomedical electrodes and other electrotherapy contexts, i.e., to attach an electrode or other electrically conductive member to the body surface. For example, the hydrogel composition, formulated so as to exhibit pressure-sensitive adhesion, may be used to attach a transcutaneous nerve stimulation electrode, an electrosurgical return electrode, or an EKG electrode to a patient's skin or mucosal tissue. These applications involve modification of the hydrogel composition so as to contain a conductive species. Suitable conductive species are ionically conductive electrolytes, particularly those that are normally used in the manufacture of conductive adhesives used for application to the skin or other body surface, and include ionizable inorganic salts, organic compounds, or combinations of both. Examples of ionically conductive electrolytes include, but are not limited to, ammonium sulfate, ammonium acetate, monoethanolamine acetate, diethanolamine acetate, sodium lactate, sodium citrate, magnesium acetate, magnesium sulfate, sodium acetate, calcium chloride, magnesium chloride, calcium sulfate, lithium chloride, lithium perchlorate, sodium citrate and potassium chloride, and redox couples such as a mixture of ferric and ferrous salts such as sulfates and gluconates. Preferred salts are potassium chloride, sodium chloride, magnesium sulfate, and magnesium acetate, and potassium chloride is most preferred for EKG applications. Although virtually any amount of electrolyte may be present in the adhesive compositions of the invention, it is preferable that any electrolyte present be at a concentration in the range of about 0.1 to about 15 wt.% of the hydrogel composition. The procedure described in U.S. Patent No. 5,846,558 to Nielsen et al. for fabricating biomedical electrodes may be adapted for use with the hydrogel compositions of the invention. Other suitable fabrication procedures may be used as well, as will be appreciated by those skilled in the art.

VII. CROSSLINKING AND HIGH COHESIVE STRENGTH HYDROGEL COMPOSITIONS:

For certain applications, particularly when high cohesive strength is desired (such as with pressure-relieving cushions), the hydrophilic polymer and optionally the complementary oligomer in the continuous hydrophilic phase (i.e., in the hydrogel compositions described in Sections III and IV) may be covalently crosslinked. The hydrophilic polymer may be covalently crosslinked, either intramolecularly or intermolecularly, and/or the hydrophilic polymer and the complementary oligomer may be covalently crosslinked. In the former case, there are no covalent bonds linking the hydrophilic polymer to the complementary oligomer, while in the latter case, there are covalent crosslinks binding the hydrophilic polymer to the complementary oligomer.

The hydrophilic polymer, or the hydrophilic polymer and the complementary oligomer, may be covalently crosslinked using heat, radiation, or a chemical curing (crosslinking) agent. The degree of crosslinking should be sufficient to eliminate or at least minimize cold flow under compression. For thermal crosslinking, a free radical polymerization initiator is used, and can be any of the known free radical-generating initiators conventionally used in vinyl polymerization. Preferred initiators are organic peroxides and azo compounds, generally used in an amount from about 0.01 wt.% to 15 wt.%, preferably 0.05 wt.% to 10 wt.%, more preferably from about 0.1 wt.% to about 5% and most preferably from about 0.5 wt.% to about 4 wt.% of the polymerizable material. Suitable organic peroxides include dialkyl peroxides such as *t*-butyl peroxide and 2,2'-bis(*t*-butylperoxy)propane, diacyl peroxides such as benzoyl peroxide and acetyl peroxide, peresters such as *t*-butyl perbenzoate and *t*-butyl per-2-ethylhexanoate, perdicarboxylic acids such as diethyl peroxydicarbonate and diisobutyl peroxydicarbonate, ketone peroxides such as cyclohexanone peroxide and methyl ethyl ketone peroxide, and hydroperoxides such as cumene hydroperoxide and *tert*-butyl hydroperoxide. Suitable azo compounds include azo bis (isobutyronitrile) and azo bis (2,4-dimethylvaleronitrile). The temperature for thermally crosslinking will depend on the actual components and may be readily deduced by one of ordinary skill in the art, but typically ranges from about 80 °C to about 200 °C.

Crosslinking may also be accomplished with radiation, typically in the presence of a photoinitiator. The radiation may be ultraviolet, alpha, beta, gamma, electron beam, and x-ray radiation, although ultraviolet radiation is preferred. Useful photosensitizers are triplet sensitizers of the "hydrogen abstraction" type, and include benzophenone and substituted benzophenone and acetophenones such as benzyl dimethyl ketal, 4-acyloxybenzophenone (ABP), 1-hydroxy-1-cyclohexyl phenyl ketone, 2,2-dithioacetophenone and 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone, substituted alpha-ketols such as 2-methyl-2-hydroxypropiophenone, benzoin ethers such as benzoin methyl ether and benzoin isopropyl ether, substituted benzoin ethers such as anisoin methyl ether, aromatic sulfonyl chlorides such as 2-naphthalene sulfonyl chloride, photoactive oximes such as 1-phenyl-1,2-propanediene-2-(O-ethoxy-carbonyl)-oxime,

thioxanones including alkyl- and halogen-substituted thioxanones such as 2-isopropyl-thioxanone, 2-chlorothioxanone, 2,4 dimethyl thioxanone, 2,4 dichlorothioxanones, and 2,4-diethyl thioxanones, and silyl phosphine oxides. Radiation having a wavelength of 200 to 800 nm, preferably, 200 to 500 nm, is preferred for use herein, and low intensity ultraviolet light is sufficient to induce crosslinking in most cases. However, with photosensitizers of the hydrogen abstraction type, higher intensity UV exposure may be necessary to achieve sufficient crosslinking. Such exposure can be provided by a mercury lamp processor such as those available from FPG, Fusion, Xenon, and others. Crosslinking may also be induced by irradiating with gamma radiation or an electron beam. Appropriate irradiation parameters, i.e., the type and dose of radiation used to effect crosslinking, will be apparent to those skilled in the art.

Suitable chemical curing agents, also referred to as chemical cross-linking "promoters," include, without limitation, polymercaptans such as 2,2-dimercapto diethyl ether, dipentacrylylitol hexa(3-mercaptopropionate), ethylene bis(3-mercaptopropionate), pentaerythritol tetra(3-mercaptopropionate), pentaerythritol tetrahydroglycolate, polyethylene glycol dimercaptoacetate, polyethylene glycol di(3-mercaptopropionate), trimethylolpropane tri(3-mercaptopropionate), trimethylolpropane trithioglycolate, trimethylolpropane tri(3-mercaptopropionate), trimethylolpropane trithioglycolate, diethioethane, di- or triisopropane and 1,6-hexane dithiol. The crosslinking promoter is added to the uncrosslinked hydrophilic polymer to promote covalent crosslinking thereof, or to a blend of the uncrosslinked hydrophilic polymer and the complementary oligomer, to provide crosslinking between the two components.

The hydrophilic polymer may also be crosslinked prior to admixture with the complementary oligomer. In such a case, it may be preferred to synthesize the polymer in crosslinked form, by admixing a monomeric precursor to the polymer with multifunctional comonomer and copolymerizing. Examples of monomeric precursors and corresponding polymeric products are as follows: N-vinyl amide precursors for a poly(N-vinyl amide) product; N-alkylacrylamides for a poly(N-alkylacrylamide) product; acrylic acid for a polyacrylic acid product; methacrylic acid for a polymethacrylic acid product; acrylonitrile for a poly(acrylonitrile) product; and N-vinyl pyrrolidone (NVP) for a poly(vinylpyrrolidone) (PVP) product. Polymerization may be carried out in bulk, in suspension, in solution, or in an emulsion. Solution polymerization is preferred, and polar organic solvents such as ethyl acetate and lower alcohols (e.g., ethanol, isopropyl alcohol, etc.) are particularly preferred. For preparation of hydrophilic vinyl polymers, synthesis will typically take place via a free radical polymerization process in the presence of a free radical initiator as described above. The multifunctional comonomer includes, for example, bisacrylamide, acrylic or methacrylic esters of diols such as butanediol and hexanediol (1,6-hexane diol diacrylate is preferred), other acrylates such as pentaerythritol tetraacrylate, and 1,2-ethylene glycol diacrylate, and 1,12-dodecanediol diacrylate.

WO 02/087645

PCT/US92/14260

Other useful multifunctional crosslinking monomers include oligomeric and polymeric multifunctional (meth)acrylates, e.g., poly(ethylene oxide) diacrylate or poly(ethylene oxide) dimethacrylate; polyvinyl crosslinking agents such as substituted and unsubstituted divinylbenzene; and difunctional urethane acrylates such as EBECRYL® 270 and EBECRYL® 230 (1500 weight average molecular weight and 5000 weight average molecular weight acrylated urethanes, respectively—both available from UCB of Smyrna, Ga.) and combinations thereof. If a chemical crosslinking agent is employed, the amount used will preferably be such that the weight ratio of crosslinking agent to hydrophilic polymer is in the range of about 1:100 to 1:5. To achieve a higher crosslink density, if desired, chemical crosslinking is combined with radiation curing.

Any absorbent additives incorporated should be compatible with all components of the hydrogel-containing cushion, and should also serve to reduce or eliminate cold flow under compression. Suitable absorbent additives include, by way of example, polyacrylate starch derivatives, starches, starch copolymers, and the like.

VIII. FABRICATION PROCESSES:

The hydrogel compositions of the invention are generally melt extrudable, and thus may be prepared using a simple blending and extruding process. The components of the composition are weighed out and then admixed, for example using a Brabender or Baker Perkins Blender, generally although not necessarily at an elevated temperature, e.g., about 90 °C to about 140 °C. Solvents may be added. The resulting composition can be extruded using a single or twin extruder, or pelletized. Preferably the composition is extruded directly onto a substrate such as a backing layer or release liner, and then pressed. The thickness of the resulting hydrogel-containing film, for most purposes, will be in the range of about 0.20 mm to about 0.80 mm, more usually in the range of about 0.37 mm to about 0.47 mm.

Alternatively, the hydrogel compositions may be prepared by solution casting, by admixing the components of the composition in a suitable solvent, e.g., a volatile solvent such as ethanol, methanol, or isopropanol, at a concentration typically in the range of about 35 % to 60 % w/v. The solution is cast onto a substrate such as a backing layer or release liner, as above. Both admixture and casting are preferably carried out at ambient temperature. The substrate coated with the hydrogel film is then baked at a temperature in the range of about 80 °C to about 100 °C, optimally about 90 °C, for time period in the range of about one to four hours, optimally about two hours.

When tacky hydrogel compositions are desired, melt extrusion is the preferred process, although solution casting may still be used. For preparation of substantially nontacky hydrogel compositions, solution casting is preferred. Also, melt extrusion can be used for any of the

WO 02/087445

PCT/US98/14269

hydrogel compositions of the invention, whether or not the compositions contain a hydrophobic phase, a continuous hydrophilic phase, or a discontinuous hydrophilic phase. Solution casting is generally although not necessarily limited to hydrogel compositions that are entirely composed of a hydrophilic phase. Also, either melt extrusion or solution casting techniques can be used to prepare translucent hydrogels, although solution casting is typically preferred.

IX. WOUND DRESSINGS

In a preferred embodiment, the hydrogel compositions of the invention are as absorbent materials in a wound dressing. In this embodiment, the hydrogel compositions are prepared so that they are substantially nontacky, or at most slightly tacky, when applied to the body surface. The hydrogel composition may be formulated so as to contain a pharmacologically active agent. Preferred active agents, in this embodiment, include the bacteriostatic and bactericidal agents, antibiotic agents, and pain-relieving agents set forth in Section V, as well as the following:

Topical Vasodilators: Such compounds are useful for increasing blood flow in the dermis, and preferred topical vasodilators are those known as rubefacients or counterirritants. Rubefacient agents include nicotinic acid, nicotinate salts such as methyl, ethyl, hexoethyl, phenethyl and thurfyl nicotinate, as well as the essential oils such as mustard, turpentine, cajuput and capsaicin oil, and components thereof. Particular preferred such compounds include, but are not limited to, methyl nicotinate, nicotinic acid, nonivamide, and capsaicin.

Proteolytic enzymes: Proteolytic enzymes herein are those that are effective wound cleansing agents, and include, for example, pepsin, trypsin, collagenase, chymotrypsin, elastase, carboxypeptidase, aminopeptidase, and the like.

Peptides, proteins, and amino acids: Suitable peptides and proteins are tissue-healing enhancing agents (also referred to in the art as "tissue regenerative agents") such as collagen, glycosaminoglycans (e.g., hyaluronic acid, heparin, heparin sulfate, chondroitin sulfate, etc.), proteoglycans (e.g., versican, biglycan) substrate adhesion molecules (e.g., fibronectin, vitronectin, laminin), polypeptide growth factors (e.g., platelet-derived growth factor, a fibroblast growth factor, a transforming growth factor, an insulin-like growth factor, etc.), and other peptides such as fibronectin, vitronectin, osteopontin, and thrombospondin, all of which contain the tripeptide sequence RGD (arginine-glycine-aspartic acid), a sequence generally associated with adhesive proteins and necessary for interaction with cell surface receptors.

One embodiment of a wound dressing of the invention is represented in FIG. 1. The wound dressing is generally indicated at 10, and comprises: an outer backing layer 12 that serves as the external surface of the dressing following application to the body surface; a skin contact adhesive layer 14 laminated thereto, which may or may not be an adhesive hydrogel composition of the invention, optionally containing one or more pharmacologically active agents; an absorbent

wound-contacting region 16 comprised of a hydrogel composition of the invention and located on the on the wound contacting side of layer 14; and a removable release liner 18. Upon removable of the release liner, the dressing is applied to a body surface in the region of a wound, and placed on the body surface so that the wound-contacting region 16 is directly over the wound. In this embodiment, the wound dressing adheres to the skin surrounding the wound as a result of the exposed skin contact adhesive areas 20 and 22 surrounding the wound-contacting region. If the wound-contacting hydrogel composition is prepared so that it has some degree of tack prior to absorption of water (as in, e.g., wound exudate), the dressing adheres in the central region as well. It should be noted that any of the hydrogel compositions of the invention may be used as a wound dressing herein, providing that, as noted above, the hydrogel composition is substantially nontacky or at most slightly tacky. Also, these hydrogel compositions that exhibit a high degree of absorbency are preferred. The other components of the wound dressing of FIG. 1 are as follows:

The backing layer 12 of the wound dressing functions as the primary structural element and provides the dressing with flexibility. The material used for the backing layer should be inert and incapable of absorbing drug, enhancer or other components of the wound-contacting hydrogel composition. Also, the material used for the backing layer should permit the device to follow the contour of the skin and be worn comfortably on areas of skin such as at joints or other points of flexure, that are normally subjected to mechanical strain with little or no likelihood of the device disengaging from the skin due to differences in the flexibility or resiliency of the skin and the device. Examples of materials useful for the backing layer are polyesters, polyethylene, polypropylene, polyurethanes and polyester amides. The layer is preferably in the range of about 15 microns to about 250 microns in thickness, and may, if desired, be pigmented, metallized, or provided with a matte finish suitable for writing. The layer is preferably although not necessarily nonocclusive (or "breathable"), i.e., is preferably permeable to moisture.

The skin contact adhesive layer 14 may be composed of a conventional pressure-sensitive adhesive such as may be selected from polysiloxanes, polysiloxbutylenes, polyacrylates, polyurethanes, polyisobutylene, and the like. Alternatively, the layer may be made from an adhesive hydrogel composition of the invention, as described in Sections II, III and IV, *supra*.

Release liner 18 is a disposable element that serves to protect the device prior to application. The release liner should be formed from a material impermeable to the drug, vehicle and adhesive, and that is easily stripped from the contact adhesive. Release liners are typically treated with silicones or fluorocarbons, and are commonly made from polyesters and polyethylene terephthalate.

In another embodiment, illustrated in FIG. 2, the backing layer 24 of the wound dressing shown is composed of a tacky or at least slightly tacky hydrogel composition of the invention, but

WO 02/087645

PCT/US02/14260

is provided with a nontacky upper surface 26. The wound-contacting hydrogel material 28 is adhered to the skin-contacting side of the backing layer 24. Upon removal of release liner 30, the wound dressing is applied to an individual's skin in the region of a wound so that the wound-contacting hydrogel material is placed directly over the wound. As with the embodiment of FIG. 1, the wound dressing adheres to the body surface by virtue of the exposed regions 32 and 34 of the adhesive hydrogel composition. In this case, it is preferred that both the backing layer and the hydrogel be translucent, so that the extent of wound healing can be viewed directly through the backing, eliminating the need for frequent replacement or removal of the wound dressing.

In a further embodiment, illustrated in FIG. 3, the perimeter 36 of the wound dressing is made of a different material than the interior region 38 of the backing. In this case, the perimeter 36 is comprised of a skin contact adhesive that may or may not be an adhesive hydrogel composition of the invention, although the upper, outwardly facing surface 40 of the perimeter is nontacky. The interior region 38 of the backing is preferably comprised of a hydrogel composition of the invention. The skin-facing side of the interior region 38 may or may not be tacky, although the upper surface 42 of the interior region 38 should be nontacky. The wound-contacting hydrogel material 44 is adhered to the underside (i.e., the skin contacting side) of the backing and is centrally located within interior region 38. As with the embodiment of FIG. 2, it is preferred that both the interior region 38 of the backing and the wound-contacting hydrogel material 44 are translucent. Generally, the perimeter adhesive will be opaque. The removable release liner is indicated at 46. In a variation on the embodiment of FIG. 3, an outer layer may be laminated to the upper surface of the device shown. Such an outer layer would then serve as the actual backing, with the layer represented by interior region 38 and perimeter 36 representing an intermediate layer.

FIG. 4 is a bottom plan view of the wound dressing of FIG. 3 (with the release liner having been removed), taken along lines 4-4; the view shown is thus the skin-contacting face of the dressing. As described with respect to FIG. 3, the wound-contacting hydrogel material 44 is located within the interior region 38 of the backing, and the perimeter adhesive 36 surrounds that region.

In still another embodiment, illustrated in FIG. 5, the wound dressing contains three layers, a backing layer 48, a central adhesive layer 50 typically composed of a conventional pressure-sensitive adhesive, and a wound-contacting hydrogel layer 52, wherein the three layers are coextensive such that there is no distinct perimeter region as there is in the embodiments of FIG. 1 to 4. During storage and prior to use, the skin contacting side 54 of the dressing is protected with a release liner (not shown), as above.

FIG. 6 illustrates a variation of the embodiment of FIG. 5, wherein the wound dressing is composed of only two layers, a backing 56 and a wound-contacting hydrogel layer 58 laminated

WO 02/087645

PCT/US02/04360

thereto and coextensive therewith. In this case, the hydrogel layer 58 must have sufficient tack so as to adhere to the backing layer, even after water absorption. As with the embodiments discussed above, the skin contacting side 66 is protected with a release liner (not shown) during storage and prior to use.

5

X. ACTIVE AGENT DELIVERY SYSTEMS:

An active agent may be delivered to a body surface by simply placing a hydrogel composition of the invention on a body surface in active agent-transmitting relation thereto. Alternatively, an active agent-containing hydrogel composition may be incorporated into a delivery system or "patch." In manufacturing such systems, the hydrogel adhesive composition may be cast or extruded onto a backing layer or release liner and will serve as the skin-contacting face of the system and act as an active agent reservoir. Alternatively, the hydrogel composition may be used as an active agent reservoir within the interior of such a system, with a conventional skin contact adhesive laminated thereto to affix the system to a patient's body surface.

15

Systems for the topical, transdermal or transmucosal administration of an active agent may comprise: (A) a reservoir containing a therapeutically effective amount of an active agent; (B) an adhesive means for maintaining the system in active agent transmitting relationship to a body surface; and (C) a backing layer as described in the preceding section, wherein (D) a disposable release liner covers the otherwise exposed adhesive, protecting the adhesive surface during storage and prior to use (also as described in the preceding section). In many such devices, the reservoir can also serve as the adhesive means, and the hydrogel compositions of the invention can be used as the reservoir and/or the adhesive means.

20

Any number of active agents can be administered using such delivery systems. Suitable active agents include the broad classes of compounds normally delivered to and/or through body surfaces and membranes; such active agents are described in Section V. With some active agents, it may be necessary to administer the agent along with a permeation enhancer in order to achieve a therapeutically effective flux through the skin. Suitable enhancers are also described in Section V. Accordingly, an active agent-containing composition is incorporated into the reservoir, either during manufacture of the system or thereafter. The composition will contain a quantity of an active agent effective to provide the desired dosage over a predetermined delivery period. The composition will also contain a carrier (e.g., a vehicle to solubilize the active agent), a permeation enhancer, if necessary, and optional excipients such as colorants, thickening agents, stabilizers, surfactants and the like. Other agents may also be added, such as antimicrobial agents, to prevent spoilage upon storage, i.e., to inhibit growth of microbes such as yeasts and molds. Suitable antimicrobial agents are typically selected from the group consisting of the

25

WO 02/087645

PCRU582/4356

methyl and propyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid (i.e., methyl and propyl paraben), sodium benzoate, sorbic acid, imidazoles, and combinations thereof.

Preferably, the delivery system is "monolithic," meaning that a single layer serves as both the active agent-containing reservoir and the skin contact adhesive. However, the reservoir and the skin contact adhesive may be separate and distinct layers. Also, more than one reservoir may be present, each containing a different component for delivery into the skin. The present hydrogel compositions may be used at any or all of the aforementioned layers.

The backing layer of the drug delivery system functions as the primary structural element of the transdermal system, and preferred backing materials in transdermal drug delivery devices are the same as those described in the preceding section with respect to wound dressings.

Additional layers, e.g., intermediate fabric layers and/or rate-controlling membranes, may also be present in a transdermal drug delivery system. Fabric layers may be used to facilitate fabrication of the device, while a rate-controlling membrane may be used to control the rate at which a component permeates out of the device. The component may be a drug, a permeation enhancer, or some other component contained in the drug delivery system.

In any of these systems, it may be desirable to include a rate-controlling membrane in the system on the body surface side of the drug reservoir. The materials used to form such a membrane are selected to limit the flux of one or more components contained in the drug formulation, and the membrane may be either microporous or dense. Representative materials useful for forming rate-controlling membranes include polyolefins such as polyethylene and polypropylene, polyamides, polyesters, ethylene-ethylacrylate copolymer, ethylene-vinyl acetate copolymer, ethylene-vinyl methylacetate copolymer, ethylene-vinyl ethylacetate copolymer, ethylene-vinyl propylacetate copolymer, polyisoprene, polystyrene/nitrile, ethylene-propylene copolymer, polysiloxane-polycarbonate block copolymer and the like.

The compositions of the invention may also serve to deliver an active agent using other routes of administration. For example, the compositions may be formulated with excipients, carriers and the like suitable for oral administration of an orally active drug. The compositions may also be used in buccal and sublingual drug delivery, insofar as the compositions can adhere well to moist surfaces within the mouth. In buccal and sublingual systems, hydrolyzable and/or bioerodible polymers may be incorporated into the compositions to facilitate gradual erosion throughout a drug delivery period. Still other types of formulations and drug delivery platforms may be prepared using the present compositions, including implants, rectally administrable compositions, vaginally administrable compositions, and the like.

WO 02/087645

PCT/US02/14269

XI. CUSHIONS AND OTHER PRODUCTS REQUIRING ADHESION TO A BODY SURFACE:

The hydrogel compositions of the invention are useful in any number of additional contexts wherein adhesion of a product to a body surface is called for or desirable. These applications include, for example, pressure-relieving cushions for application to a foot, wherein the cushions may or may not contain medication for transdermal or topical delivery, e.g., in the treatment of diabetes, venous and diabetic foot ulcers, or the like. Suitable active agents are described in Section V.

Such cushions will generally be comprised of a flexible, resilient outer layer, fabricated from a foam pad or fabric, with a layer of an adhesive hydrogel composition of the invention laminated thereto for application to the skin surface. Suitable cushions include heel cushions, elbow pads, knee pads, shin pads, forearm pads, wrist pads, finger pads, corn pads, callus pads, blister pads, bunion pads and toe pads.

The hydrogel compositions of the invention are also useful in a host of other contexts, e.g., as adhesives for affixing medical devices, diagnostic systems and other devices to be affixed to a body surface, and in any other application wherein adhesion to a body surface is necessary or desired. The hydrogel compositions are also useful as sealants for ostomy devices, prostheses, and face masks, as sound, vibration or impact absorbing materials, as carriers in cosmetic and cosmeceutical gel products, and will have other uses known to be ascertainable by those of ordinary skill in the art, or as yet undiscovered.

The practice of the present invention will employ, unless otherwise indicated, conventional techniques of polymer chemistry, adhesive manufacture, and hydrogel preparation, which are within the skill of the art. Such techniques are fully explained in the literature.

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to make and use the compounds of the invention, and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers (e.g., amounts, temperatures, etc.) but some errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, temperature is in degrees Celsius (°C), and pressure is at or near atmospheric.

The following abbreviations and tradenames are used in the examples:

- Kala® 5246: Crosslinked polyisobutylene, Mooney viscosity 30-40 cps at 25 °C (Elementis);
- Kala® 5215: Crosslinked polyisobutylene, Mooney viscosity 47-57 cps at 25 °C (Elementis);
- Kala® 5275: Crosslinked polyisobutylene, Mooney viscosity 70-75 cps at 25 °C (Elementis);
- Styrene plasticizer: Styrene-isoprene copolymer (Kraton);
- SBS Vector 6241: Styrene-butadiene-styrene copolymer (Exxon, styrene-butadiene ratio 43:57);

WO 02/087645

PCT/US92/14360

SIS Vector 4111: Styrene-isoprene-styrene copolymer (Exxon, styrene-isoprene ratio 18:82);
 Regalite® 1900: Hydrocarbon resin (Hercules);
 Irganox® 1010: Tetraldin (methylene (1,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydroquinone)) methane
 (Ciba-Geigy);

- 5 Aquasorb® A500: crosslinked sodium carboxymethylcellulose (Aqualon);
 CAB 551-0.2: cellulose acetate butyrate having a butyryl content of 52 wt.%, an acetyl content
 of 2.0 wt.%, and a hydroxyl content of 1.8 wt.% (Eastman Chemical Co.);
 CAB 553-0.4: cellulose acetate butyrate having a butyryl content of 46 wt.%, an acetyl content
 of 2.0 wt.%, and a hydroxyl content of 4.8 wt.% (Eastman Chemical Co.);
 10 CAP 504-0.2: cellulose acetate propionate having a propionyl content of 42.5 wt.%, an acetyl
 content of 0.6 wt.%, and a hydroxyl content of 5.0 wt.% (Eastman Chemical Co.);
 DOA: dioctyl adipate (bis-2-ethylhexyladipate, KIC Chemicals);
 PVP: Kollidon® 90 polyvinylpyrrolidone (BASF);
 PVCap: polyvinyl caprolactone (BASF);
 15 PVP/PEG 400: a blend of Kollidon® 90 polyvinylpyrrolidone (BASF) and polyethylene
 glycol 400, 64.36 wt.%, in ethanol (concentration 50%);
 Cab-O-Sil®: Colloidal silica (Cabot);
 BHA: butylhydroxyanisole.

- 20 Examples 1 and 2 describe the preparation of hydrogel compositions comprised of a
 discontinuous hydrophobic phase and a discontinuous hydrophilic phase using melt extrusion.

EXAMPLE 1

- A hydrogel composition (designated 12SP-39) of a discontinuous hydrophobic phase and
 25 a discontinuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

Hydrophobic phase:

- Kaizer 5246, 9.70 wt.%;
 Styrene plasticizer, 29.12 wt.%;
 30 SIS Vector 4111, 12.13 wt.%;
 Regalite 1900, 9.70 wt.%;
 Irganox 1010, 0.5 wt.%;

Hydrophilic phase:

- 35 Aquasorb A500, 38.84 wt.%;

WO 02/087625

PCT/US02/14369

The above components were melt-processed in a Brabender single screw extruder as follows. The Aquasorb A500 was added to the extruder first, followed by the components of the hydrophobic phase, at a temperature of 130 °C. The extruded hydrogel composition was placed onto a polyethylene terephthalate release liner and then pressed using a Carver press.

5

EXAMPLE 2

A second hydrogel composition (designated 125P-38), comprised of a discontinuous hydrophobic phase and a discontinuous hydrophilic phase, was prepared containing the following components, using the melt extrusion process of Example 1:

10

Hydrophobic phase:

Kalar 5215, 9.70 wt.%;
Styrene plasticizer, 29.12 wt.%;
SIS Vector 4111, 12.13 wt.%;
Regalite 1900, 9.70 wt.%;
Irganox 1010, 0.5 wt.%;

15

Hydrophilic phase:

Aquasorb A500, 38.84 wt.%;

20

Examples 3 and 4 describe preparation of hydrogel compositions composed of a discontinuous hydrophobic phase and a continuous hydrophilic phase using melt extrusion.

EXAMPLE 3

A hydrogel composition (designated 125P-42) comprised of a discontinuous hydrophobic phase and a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

25

Hydrophobic phase:

Kalar 5246, 7.9 wt.%;
Styrene plasticizer, 23.70 wt.%;
SIS Vector 4111, 9.86 wt.%;
Regalite 1900, 7.90 wt.%;
Irganox 1010, 0.5 wt.%;

30

WO 02/087945

PCT/US02/14260

Hydrophilic phase:

DOA, 3.94 wt.%;
CAB 551-0.2, 7.90 wt.%;
PVP/PEG 400, 38.35 wt.%;

3

The above components were melt-processed in a Brabender single screw extruder as follows. The CAB 551-0.2 and half of the PEG 400 were added to the extruder first, at a temperature of 140 °C. Then, the PVP, the DOA, and the remaining PEG 400 were added at a temperature of 140 °C. The extruded hydrogel composition was placed onto a polyethylene terephthalate (PET) release liner and then pressed using a Carver press.

10

EXAMPLE 4

A second hydrogel composition (designated 12SP-45) comprised of a discontinuous hydrophobic phase and a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using the melt extrusion procedure of Example 3:

15

Hydrophobic phase:

Kalar 5246, 3.80 wt.%;
Kalar 5275, 3.80 wt.%;
Styrene plasticizer, 5.44 wt.%;
SIS Vector (241), 19.60 wt.%;
Regalite 1905, 7.62 wt.%;
Irganox 1010, 0.5 wt.%;

20

Hydrophilic phase:

DOA, 3.80 wt.%;
CAB 551-0.2, 7.62 wt.%;
PVP/PEG 400, 37 wt.%;

25

Examples 5-9 describe the preparation of hydrogel compositions composed entirely of a continuous hydrophilic phase using melt extrusion.

30

EXAMPLE 5

A hydrogel composition (designated 12SP-49) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

35

WO 02/087645

PCT/US02/04268

CAB 551-0.2, 39.05 wt.%;
PVP (Kollidon 90), 27.17 wt.%;
PEG 400, 33.71 wt.%;
BHA, 0.077 wt.%.
5

- 10 The hydrogel composition was prepared using the melt extrusion procedure substantially as described in Example 1, as follows. The CAB 551-0.2 (20.202 g) and half of the PEG 400 (8.71 g) were added to the mixer first, at a temperature of 140 °C. Then, a mixture of the PVP (14.055 g) and the remaining PEG 400 (8.71 g) were added to the CAB 551-0.2 melt at 130 °C. After two minutes, the temperature went up to 148°C. The extruded hydrogel composition was placed on a polyethylene terephthalate release liner and was then pressed on a Carver press. The hydrogel composition obtained was flexible and translucent.

EXAMPLE 6

- 15 A hydrogel composition (designated 12EP-xx) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using the melt extrusion procedure described in Example 1:

20 CAB 551-0.2, 21.96 wt.%;
PVP (Kollidon 90), 43.93 wt.%;
PEG 400, 33.71 wt.%.
30

EXAMPLE 7

- 25 A hydrogel composition (designated 12EP-46) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

CAB 551-0.2, 45.92 wt.%;
PVP (Kollidon 90), 33.20 wt.%;
PEG 400, 30.88 wt.%.
30

The hydrogel composition was prepared using the melt extrusion procedure described in Example 1, with the following parameters:

WO 02/087545

PCT/US02/4256

Table 1

Materials	Weight (g)	Temperature of melt (°C)	Time of Addition	RPM
CAB 551-0.2	20.0	133	4:10	70
PEG 400	10.45	133	4:16	70
PVP	10.10	140	4:21	117
PEG 400	3.03	140	4:21	117

- 5 The CAB 551-0.2 and 10.45 g of the PEG 400 were added to the mixer first, followed by the PVP and 3.03 g of the PEG 400. The hydrogel composition was observed to lack adhesion, and was translucent.

EXAMPLE 3

- 10 A hydrogel composition (designated 12SF-47) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

CAB 551-0.2, 45.92 wt.%;
 PVP (Kollidon 90), 23.20 wt.%;
 15 PEG 400, 30.88 wt.%.

The hydrogel composition was prepared using the melt extrusion procedure substantially as described in Example 1, as follows. The temperature of the melt was 139 °C during addition of the PVP (20.0 g) and half of the PEG 400 (7.77 g) to an initial mixture of the CAB 551-0.2 (10.0 g) and the remaining half of the PEG 400 (7.77 g). The melt was initially colorless, but a rise in temperature to 152 °C resulted in a yellowish hue.

EXAMPLE 4

- 25 A hydrogel composition (designated 12SF-48) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

CAB 551-0.2, 32.175 wt.%;
 PVP (Kollidon 90), 32.175 wt.%;
 PEG 400, 35.65 wt.%.

- 30 The hydrogel composition was prepared using the melt extrusion procedure substantially as described in Example 1, as follows. The temperature of the melt was 139 °C during addition of the PVP (15.0 g) and half of the PEG 400 (8.81 g) to an initial mixture of the CAB 551-0.2 (15.0 g) and the remaining half of the PEG 400 (8.81 g).

WO 02/087645

PCT/US02/94396

Examples 10-17 describe the preparation of hydrogel compositions entirely composed of a continuous hydrophilic phase using solution casting.

5

EXAMPLE 10

A hydrogel composition (designated 12SP-30) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

- 10 CAB 553-0-4, 32.0 wt.%;
PVC, 20.19 wt.%;
PEG 400, 7.08 wt.%;

- The hydrogel composition was prepared using a solution casting process, as follows. The above components were combined in ethanol to provide a solution having a concentration of about 45%. The admixture was cast onto a polyethylene terephthalate release liner to provide a film about 0.40 mm thick. The coated release liner was then baked for two hours at a temperature of 90 °C.
- 15

20

EXAMPLE 11

A hydrogel composition (designated 12SP-31-2) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using the solution casting process described in Example 10:

- 25 CAB 553-0-4, 30.11 wt.%;
PVCap, 20.0 wt.%;
PEG 400, 7.42 wt.%;

30

EXAMPLE 12

A hydrogel composition (designated 12SP-31-3) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using the solution casting process described in Example 10:

- 35 CAB 553-0-4, 25.40 wt.%;
PVCap, 20.31 wt.%;
PEG 400, 7.02 wt.%;

WO 02/087645

PCT/US02/14390

EXAMPLE 13

A hydrogel composition (designated 12SP-32-4) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using the solution casting process described in Example 10:

CAB 553-04, 20.51 wt%;
PVCap, 20.13 wt%;
PEG 400, 7.0 wt%.

EXAMPLE 14

A hydrogel composition (designated 12SP-50A) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

CAP 504-02, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
CAB 553-04, 8 g of a 30% (w/v) solution in ethanol;
PVCap, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
PEG 400, 7.0 g;
Cab-O-Sil, 0.03 g.
Total weight: 55.03 g

The hydrogel composition was prepared using a solution casting process as described in Example 10. Specifically, the CAP 504-02 solution was added to the PVCap solution and mixed. The PEG 400 was then added, followed by the CAB 553-04 and the Cab-O-Sil.

EXAMPLE 15

A hydrogel composition (designated 12SP-50B) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using a solution casting process and the specific procedure described in Example 14:

CAP 504-02, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
CAB 553-04, 10 g of a 30% (w/v) solution in ethanol;
PVCap, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
PEG 400, 7.0 g;
Cab-O-Sil, 0.03 g.
Total weight: 57.03 g

WO 02/087645

PCT/US02/14260

EXAMPLE 16

A hydrogel composition (designated 12SP-50C) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components:

- 5 CAP 504-02, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
 CAB 553-04, 15 g of a 30% (w/v) solution in ethanol;
 PVCap, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
 PEG 400, 7.0 g;
 Cab-O-Sil, 0.03 g.

10 Total weight: 57.03 g

The hydrogel composition was prepared using a solution casting process and the specific procedure described in Example 14.

EXAMPLE 17

A hydrogel composition (designated 12SP-50D) composed entirely of a continuous hydrophilic phase was prepared containing the following components, using a solution casting process and the specific procedure described in Example 14:

- 20 CAP 504-02, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
 CAB 553-04, 4 g of a 30% (w/v) solution in ethanol;
 PVCap, 20 g of a 40% (w/v) solution in ethanol;
 PEG 400, 7.0 g;
 Cab-O-Sil, 0.03 g.

25 Total weight: 57.03 g

EXAMPLE 18

Four hydrogel compositions (designated 12-SP-104, 12-SP-113, 12-SP-115, and 12-SP-117) composed entirely of a continuous hydrophilic phase were prepared containing the following components, using a melt extrusion process as described in Example 3:

Table 2

Formulation	Weight Percent		
	PVP 90	PEG 400	Budragit L100-95
12-SP-104	59.67	35.44	4.91
12-SP-113	56.31	35.47	8.22
12-SP-115	54.35	30.62	15
12-SP-117	56.7	35.53	7.76

EXAMPLE 19

WATER UPTAKE STUDIES

Water uptake studies were conducted on samples of hydrogel compositions prepared in the preceding examples. Swell ratio and water uptake were calculated, and the degree of opacity or translucence was determined visually.

Evaluation procedure: Each sample was die-cut into circles 25 mm in diameter. The cross-sectional area of the hydrogel composition was measured using a ruler while the thickness of the patch was determined using a Mitutoyo Digimatic Micrometer at three points across the sample. The weight of the dry hydrogel composition was also determined using a 5-decimal point microbalance. Each hydrogel was then immersed in 20 mL of phosphate-buffered saline (0.9% w/v, 0.1M phosphate buffer pH 7.40) at 37°C. The weight and dimensions of each swollen hydrogel were determined at the times indicated in the tables below, after dabbing off excess solution. The weight difference represents the amount of water imbibed by the material. The patch was dried at 90 °C for 2 to 4 hours before taking its weight and dimensions to obtain the degree of dissolution of the patch. Each experiment was repeated three times, and the indicated values are averages. The time of each experiment varied from 15.5 to 72 hours. Results are set forth below.

Three hydrogel compositions were prepared as described in Example 3, designated 12SP-42A, 12SP-42B, and 12SP-42C. The results obtained after 15.5 hours were as follows:

Table 3: Water Gain and Loss

Sample No. 12SP-	Hydrogel composition			Water		
	Initial Wt (g)	Final Wt (g)	Water Gain (g)	Initial Wt (g)	Final Wt (g)	Water Loss (g)
42A	0.437	0.995	0.458	18.739	17.751	0.988
42B	0.559	1.031	0.481	18.491	17.135	1.356
42C	0.560	1.130	0.570	18.383	17.288	1.095

Table 4: Thickness after water uptake

Sample No. 12SP-	Initial Thickness (mm)	Final Thickness (mm)	Initial Diameter mm	Final Diameter mm	Dry Wt after water uptake (g)
42A	0.92	2.07	25	26	0.942
42B	0.97	2.10	25	25	0.954
42C	0.95	2.31	25	26	0.960

WO 02/087645

PCT/US02/14298

Table 5. Swell Ratio and % Water Uptake

Sample No.	Swell Ratio	Water Uptake %
12SP-		
42A	2.91	85.29
42B	2.91	87.45
42C	3.13	101.78
Average	2.98	91.50
n	0.127	8.96
%RSD	4.36	9.8

- During swelling, the hydrogel compositions took on a white color immediately, and after 16 hours of swelling some yellow became visible. After drying, all hydrogels were translucent and relatively brittle.

The average values of various swelling-related parameters obtained for 12SP-42A, -42B, and -42C are set forth in Table 6:

Table 6

Parameter	Value	RSD%
Average dry weight (g)	0.352	2.60
Average wet weight (g)	1.252	6.60
Weight of water absorbed	1.05	6.66
Water absorbed/unit area of film (μcm^2)	0.223	21.44
Water absorption capacity* (swell ratio)	2.98	4.36
% Increase in surface area	2.66	0.86
% Increase in thickness	128.21	10.61
% Water uptake	91.5	9.8

*Water absorption capacity is defined as the weight ratio of water absorbed to the dried film.

- The hydrogel compositions of Examples 5, 6, 7, and 8 were evaluated after 24 hours, with the following results:

Table 7

Hydrogel No./ Example No.	Swell ratio		Water Uptake	
	Average No.3	%RSD	Average No.3	%RSD
12SP-46 / Ex. 6	1.42	2.54	36.16	4.18
12SP-47 / Ex. 7	4.63	1.95	184.0	36.80
12SP-48 / Ex. 8	2.98	4.36	91.5	9.8
12SP-49 / Ex. 5	2.09	26.62	79.9	21.5

WO 02/087645

PCT/US93/04360

Table 8

Hydrogel No./ Example No.	Observation After Water Uptake
12SP-46 / Ex. 8	White, no adhesion
12SP-47 / Ex. 7	White, no adhesion
12SP-48 / Ex. 9	White, no adhesion
12SP-49 / Ex. 5	Translucent, no adhesion

The hydrogel compositions of Examples 10 through 13 were evaluated after 20 hours, with the following results, presented in Tables 9 and 10 herein:

Table 9

Hydrogel No./ Example No.	Swell ratio		Water Uptake	
	Average N=3	%RSD	Average N=3	%RSD
12SP20 / Ex. 10	4.68	9.19	37.4	24.38
12SP21-2 / Ex. 11	5.37	11.76	40.0	37.50
12SP21-3 / Ex. 12	6.60	16.06	42.56	37.80
12SP22-4 / Ex. 13	9.80	16.8	52.0	15.11

Table 10

Hydrogel No./ Example No.	Observation After Water Uptake
12SP20 / Ex. 10	Translucent, no adhesion
12SP21-2 / Ex. 11	Translucent, no adhesion
12SP21-3 / Ex. 12	Translucent, no adhesion
12SP22-4 / Ex. 13	Translucent, no adhesion

The hydrogel compositions of Examples 14 through 16 were evaluated after 22 hours, with the following results:

Table 11

Hydrogel No./ Example No.	Swell ratio		Water Uptake	
	Average N=3	%RSD	Average N=3	%RSD
12SP20A / Ex. 14	3.50	16.57	56.32	32.38
12SP20B / Ex. 15	3.45	8.67	44.66	29.33
12SP20C / Ex. 16	3.12	25.0	59.14	57.0

WO 02/087645

PCT/US02/14390

Table 12

Hydrogel No./ Example No.	Observation After Water Uptake
12SP104 / Ex. 14	Transparent, no adhesion
12SP108 / Ex. 15	Transparent, no adhesion
12SP109 / Ex. 16	Opaque, no adhesion

5

Three samples of each of the four hydrogel compositions of Example 18 were evaluated after one hour with the following results:

Table 13: Water uptake after one hour.

SAMPLE	SCA			WATER		
	Initial Wt.	Final Wt.	Water Gain	Initial Wt.	Final Wt.	Water Loss
12-SP-104-1	0.303	3.136	2.833	16.01	11.544	3.466
12-SP-104-2	0.237	3.39	3.153	15.072	10.985	4.086
12-SP-104-3	0.27	2.792	2.522	16.02	11.396	3.624
12-SP-113-1	0.228	2.458	2.23	15.97	12.766	3.205
12-SP-113-2	0.228	2.678	2.45	15.772	12.607	3.165
12-SP-113-3	0.217	2.58	2.363	15.971	12.801	3.17
12-SP-115-1	0.194	1.662	0.876	15.947	14.203	1.744
12-SP-115-2	0.177	1.632	0.665	15.627	13.687	1.94
12-SP-115-3	0.183	0.675	0.712	15.273	13.793	1.48
12-SP-117-1	0.22	1.666	1.344	14.541	12.403	2.138
12-SP-117-2	0.122	1.433	1.311	14.11	11.089	2.221
12-SP-117-3	0.115	1.247	1.132	14.732	12.723	2.009

15

Table 14: Thickness after water uptake for one hour.

Sample no.	Initial Thickness (mil)	Final Thickness (mil)	Initial Diameter (mil)	Final Diameter (mil)	Dry wt. after Water Uptake (g)
12-SP-104-1	20.1	—	984.25	1750	0.262
12-SP-104-2	16.9	—	984.25	1750	0.147
12-SP-104-3	16.9	—	984.25	1750	0.178
12-SP-113-1	14	22	984.25	1750	0.134
12-SP-113-2	14.5	23.5	984.25	1750	0.14
12-SP-113-3	14	27.5	984.25	1750	0.136
12-SP-115-1	11.5	25.99	984.25	1750	0.126
12-SP-115-2	11.5	24.99	984.25	1750	0.144
12-SP-115-3	10	23.5	984.25	1750	0.05
12-SP-117-1	7.5	9	—	—	—
12-SP-117-2	8.5	10.5	—	—	—
12-SP-117-3	8.5	8.5	—	—	0.066

Table 15: Swell ratios after water uptake for one hour

Sample	Swell Ratio	Water Uptake(%)
SP-104-1	11.969	934.98
SP-104-2	23.06	1330.36
SP-104-3	19.045	934.07
Average	18.024	1029.47
%RSD	31.15	21.43
SP-113-1	18.35	873.8
SP-113-2	19.13	1074.56
SP-113-3	18.97	1099.94
Average	18.81	1012.43
%RSD	2.19	11.86
SP-115-1	8.43	477.17
SP-115-2	7.16	463.06
SP-115-3	10.94	438.81
Average	8.84	465.67
%RSD	21.76	5.4
SP-117-1	18.81	1181.64
SP-117-2	—	1074.6
SP-117-3	18.89	864.36
Average	19.35	1053.53
%RSD	3.35	6.83

EXAMPLE 20**WEAR STUDIES**

The solution-cast hydrogen compositions prepared in Examples 10-13 were applied to the skin of three individuals, on the back of the hand. The individuals were asked to rate (1) initial tack, (2) continuing adhesion, (3) edge lift, (4) comfort, (5) cold flow, and (6) residual upon removal, on a scale of 1 to 5, with 1 = poor, 2 = fair, 3 = good, 4 = very good, and 5 = excellent. The results of the test, averaged among the three individuals, are set forth in Table 16:

Table 16.

Hydrogen # / Example #	Initial Tack	Continued adhesion	Edge lift	Comfort	Cold Flow	Residual
12SP30-1/ Ex. 10	4	4	4.5	4.5	4.5	3.5
12SP31-2/ Ex. 11	5	Over 24 hours	5	5	5	5
12SP31-3/ Ex. 12	5	Over 6 hours	Notice cracking	5	5	5
12SP32-4/ Ex. 13	5	2 hours	5	5	5	5

WO 02/087645

PCT/US02/14369

WE CLAIM:

1. A hydrogel composition comprised of a discontinuous hydrophobic phase and a hydrophilic phase, wherein:
- 5 (a) the discontinuous hydrophobic phase comprises (i) a crosslinked hydrophobic polymer, (ii) a plasticizer, (iii) a tackifying resin, and (iv) an optional antioxidant; and (b) the hydrophilic phase is either discontinuous or continuous.
2. The hydrogel composition of claim 1, wherein the hydrophilic phase is discontinuous.
3. The hydrogel composition of claim 2, wherein the hydrophilic phase is comprised of a crosslinked hydrophilic polymer that is insoluble in water.
4. The hydrogel composition of claim 3, wherein the water-swellaible polymer is a crosslinked cellulose polymer.
5. The hydrogel composition of claim 4, wherein the water-swellaible polymer is crosslinked sodium carboxymethylcellulose.
6. The hydrogel composition of claim 1, wherein the hydrophilic phase is continuous.
7. The hydrogel composition of claim 6, wherein the hydrophilic phase is comprised of: (a) a water-swellaible polymer that is insoluble in water at a pH of less than 8.5; (b) a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto; and (c) an optional low molecular weight plasticizer.
8. The hydrogel composition of claim 7, wherein the water-swellaible polymer comprises a cellulose ester composition.
9. The hydrogel composition of claim 8, wherein the cellulose ester composition is comprised of at least one cellulose polymer containing unesterified cellulose units, cellulose acetate units, and either cellulose butyrate units or cellulose propionate units.
10. The hydrogel composition of claim 9, wherein the cellulose polymer is cellulose acetate butyrate.

WO 02/067645

PCT/US02/04260

11. The hydrogel composition of claim 9, wherein the cellulose polymer is cellulose acetate propionate.
12. The hydrogel composition of claim 9, wherein the cellulose ester composition comprises a mixture of cellulose acetate butyrate and cellulose acetate propionate.
13. The hydrogel composition of claim 7, wherein the water-swellaible polymer is selected from polymers and copolymers of acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and/or ethyl methacrylate.
14. The hydrogel composition of claim 13, wherein the water-swellaible polymer is a copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate.
15. The hydrogel composition of claim 14, wherein the copolymer has a ratio of free carboxyl groups to ester groups in the range of about 1:1 to 1:2.
16. The hydrogel composition of claim 7, wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of poly(N-vinyl lactams), poly(N-vinyl amides), poly(N-allylacrylamides), polyacrylic acid, polymethacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinylamine, and copolymers and blends thereof.
17. The hydrogel composition of claim 16, wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of poly(N-vinyl lactams), poly(N-vinyl amides), poly(N-allylacrylamides), and copolymers and blends thereof.
18. The hydrogel composition of claim 17, wherein the hydrophilic polymer is a poly(N-vinyl lactam).
19. The hydrogel composition of claim 18, wherein the hydrophilic polymer is a poly(N-vinyl lactam) homopolymer.
20. The hydrogel composition of claim 18, wherein the poly(N-vinyl lactam) is selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl caprolactam, and blends thereof.
21. The hydrogel composition of claim 20, wherein the poly(N-vinyl lactam) is polyvinyl pyrrolidone.

WO 02/067645

PCT/US02/4306

22. The hydrogel composition of claim 20, wherein the poly(ϵ -vinyl lactam) is polyvinyl caprolactam.

5 23. The hydrogel composition of claim 7, wherein the hydrophilic polymer has a number average molecular weight in the range of approximately 100,000 to 2,000,000.

24. The hydrogel composition of claim 23, wherein the hydrophilic polymer has a number average molecular weight in the range of approximately 500,000 to 1,500,000.

10 25. The hydrogel composition of claim 7, wherein the complementary oligomer has a molecular weight in the range of about 45 to 600.

26. The hydrogel composition of claim 25, wherein the complementary oligomer has a molecular weight in the range of about 45 to 600.

15 27. The hydrogel composition of claim 25, wherein the complementary oligomer has a molecular weight in the range of about 300 to 600.

20 28. The hydrogel composition of claim 25, wherein the complementary oligomer is selected from the group consisting of polyalcohols, monomeric and oligomeric alkylene glycols, polyalkylene glycols, carboxyl-terminated polyalkylene glycols, amino-terminated polyalkylene glycols, ether alcohols, siloxane diols and carbonic diacids.

25 29. The hydrogel composition of claim 28, wherein the complementary oligomer is selected from the group consisting of polyalkylene glycols and carboxyl-terminated polyalkylene glycols.

30 30. The hydrogel composition of claim 29, wherein the complementary oligomer is selected from the group consisting of polyethylene glycol and carboxyl-terminated polyethylene glycol.

35 31. The hydrogel composition of claim 29, wherein the complementary oligomer is polyethylene glycol.

WO 02/067645

PCT/US02/14269

32. The hydrogel composition of claim 31, wherein the complementary oligomer is polyethylene glycol 400.
33. The hydrogel composition of claim 7, wherein the low molecular weight plasticizer is selected from the group consisting of dialkyl phthalates, dicycloalkyl phthalates, dialkyl phthalates, mixed alkyl-aryl phthalates, alkyl phosphates, aryl phosphates, alkyl citrates, citrate esters, alkyl adipates, dialkyl tartrates, dialkyl sebacates, dialkyl succinates, alkyl glycolates, alkyl glycerolates, glycol esters, glycerol esters, and mixtures thereof.
34. The hydrogel composition of claim 33, wherein the low molecular weight plasticizer is selected from the group consisting of dimethyl phthalate, diethyl phthalate, dipropyl phthalate, di(2-ethylhexyl)phthalate, di-isopropyl phthalate, diisobutyl phthalate, dicyclopentyl phthalate, triethyl phosphate, triethyl phosphite, triisobutyl phosphate, triisobutyl phosphite, trimethyl citrate, triethyl citrate, triethyl sebacate, triethyl succinate, triethyl adipate, diethyl adipate, di(2-methylethyl)adipate, diethyl adipate, diethyl tartrate, dibutyl tartrate, diethyl sebacate, dipropyl sebacate, diisobutyl sebacate, diethyl succinate, dibutyl succinate, glycerol diacetate, glycerol triacetate, glycerol monolactate diacetate, methyl phthalyl ethyl glycolate, butyl phthalyl butyl glycolate, ethylene glycol diacetate, ethylene glycol dibutyrate, triethylene glycol diacetate, triethylene glycol dibutyrate, triethylene glycol dipropionate, and mixtures thereof.
35. The hydrogel composition of claim 1, wherein the optional antioxidant is present.
36. The hydrogel composition of claim 1, wherein the hydrophobic polymer is a hydrophobic pressure-sensitive adhesive.
37. The hydrogel composition of claim 36, wherein the hydrophobic polymer is selected from the group consisting of crosslinked butyl rubbers, natural rubber adhesives, vinyl ether polymers, polysiloxanes, polyisoprenes, isobutylene-isoprene copolymers, butadiene acrylonitrile rubber, polychloroprene, atactic polypropylene, ethylene-propylene-diene terpolymers, and combinations thereof.
38. The hydrogel composition of claim 1, wherein the plasticizer is an elastomeric polymer.
39. The hydrogel composition of claim 38, wherein the elastomeric polymer is a styrene-based plasticizer selected from the group consisting of styrene-isoprene block

WO 02/087645

PCT/US92/14200

copolymers, styrene-butadiene block copolymers, styrene-isoprene-styrene block copolymers, styrene-butadiene-styrene block copolymers, and combinations thereof.

40. The hydrogel composition of claim 7, wherein the hydrophilic polymer is crosslinked.
41. The hydrogel composition of claim 1, further including an active agent.
42. The hydrogel composition of claim 1, further including at least one additive selected from the group consisting of fillers, preservatives, pH regulators, softeners, thickeners, pigments, dyes, refractive particles, stabilizers, toughening agents and detackifiers.
43. The hydrogel composition of claim 7, wherein the relative quantities of the water-swellaible polymer, the low molecular weight plasticizer, the hydrophilic polymer, and the complementary oligomer are selected so as to render the hydrogel composition translucent.
44. The hydrogel composition of claim 43, wherein the water-swellaible polymer represents approximately 2 wt.% to approximately 15 wt.% of the hydrogel composition, the hydrophilic polymer and the complementary oligomer together represent approximately 17.5 wt.% to approximately 45 wt.% of the hydrogel composition, the low molecular weight plasticizer represents approximately 2.5 wt.% to approximately 5.0 wt.% of the hydrogel composition, and the weight ratio of the hydrophilic polymer to the complementary oligomer is in the range of about 70:30 to about 40:60.
45. The hydrogel composition of claim 1, further including an amount of an ionically conductive electrolyte effective to render the composition electrically conductive.
46. A hydrogel composition comprising:
 - (a) a water-swellaible polymer insoluble in water at a pH of less than 8.5, said polymer selected from polymers and copolymers of acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and/or ethyl methacrylate; and
 - (b) a blend of a hydrophilic polymer and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding thereto.
47. The hydrogel composition of claim 46, wherein the water-swellaible polymer is comprised of a copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate.

WO 02/087645

PCT/US02/4250

48. The hydrogel composition of claim 47, wherein the copolymer has a ratio of free carboxyl groups to ester groups in the range of about 1:1 to 1:2.
- 5 49. The hydrogel composition of claim 46, wherein the water-swellaible polymer is selected to provide water uptake of 400% to 1500% upon immersion of the hydrogel composition in water.
- 10 50. The hydrogel composition of claim 46, wherein the water-swellaible polymer represents approximately 2 wt.% to 15 wt.% of the composition.
51. The hydrogel composition of claim 46, further including an active agent.
52. A wound dressing comprising a laminated composite of a body facing layer having a
15 body-contacting surface, and an outwardly facing backing layer, wherein at least a portion of the body-contacting surface is comprised of the hydrogel composition of claim 1.
53. The wound dressing of claim 52, wherein the entire body-contacting surface is comprised of the hydrogel composition.
- 20 54. The wound dressing of claim 52, wherein the body-facing layer has a perimeter comprised of a skin-contact adhesive and an inner region containing the hydrogel composition.
55. The wound dressing of claim 52, further including an active agent suitable for
25 application to a wound.
56. The wound dressing of claim 55, wherein the active agent is selected from the group consisting of bacteriostatic and bactericidal compounds, antibiotic agents, pain relieving agents, topical vasodilators, tissue-healing enhancing agents, amino acids, proteins, proteolytic enzymes, cytokines, and polypeptide growth factors.
- 30 57. A wound dressing having a translucent inner region for viewing a covered wound, comprising a substrate having:
a body facing surface;
35 an outwardly facing surface;

WO 02/087645

PCT/US02/14268

- a peripheral skin contact adhesive on the body facing-surface providing means for affixing the wound dressing to a body surface in the region of a wound,
a translucent inner region, and,
contained within the translucent inner region and on the body-facing surface of the wound dressing, a translucent hydrogel composition for absorbing wound exudate located within a central wound-contacting portion of the wound dressing.
58. In a transdermal drug delivery device comprised of a drug reservoir, an outwardly facing backing layer, and a means for affixing the device to a body surface, the improvement which comprises employing the hydrogel of claim 1 as the drug reservoir, the affixing means, or both.
59. The transdermal drug delivery device of claim 74, wherein the drug reservoir serves as the affixing means.
60. In a pressure-relieving cushion for application to the body surface wherein the cushion is comprised of an outwardly facing backing layer and a body-facing layer of a crosslinked pressure-sensitive adhesive, the improvement comprising employing the hydrogel composition of claim 40 as the crosslinked pressure-sensitive adhesive.
61. A method of forming a hydrogel film having a discontinuous hydrophobic phase comprising a hydrophobic polymer, a plasticizing elastomer, a tackifying resin, and an optional antioxidant, and a hydrophilic phase that is either discontinuous or continuous, wherein the method comprises:
melt processing the components of the hydrophobic and hydrophilic phases through an extruder to form an extruded hydrogel composition;
placing the extruded hydrogel composition on a substrate; and
applying pressure to the hydrogel layer to form a hydrogel film on the substrate.
62. A method of forming a translucent hydrogel film comprised of a continuous hydrophilic phase, wherein the method comprises:
melt processing through an extruder a mixture of a cellulose ester composition, a hydrophilic polymer, and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding to the hydrophilic polymer, to form an extruded hydrogel composition;
placing the extruded hydrogel composition on a substrate; and
applying pressure to the hydrogel layer to form a hydrogel film on the substrate.

WO 02/087645

PCT/US92/14269

wherein the relative quantities of the cellulose ester composition, the hydrophilic polymer, and the complementary oligomer are selected so as to render the hydrogel composition translucent.

- 5 63. A method for preparing a translucent hydrogel film suitable for incorporation into a wound dressing, the method comprising:

preparing a solution of a cellulose ester composition, a hydrophilic polymer, and a complementary oligomer capable of hydrogen bonding to the hydrophilic polymer, in a solvent;
depositing a layer of the solution on a substrate to provide a coating thereon; and
10 heating the coated substrate to a temperature in the range of about 80 °C to about 100 °C for a time period in the range of about 1 to 4 hours, thereby providing a hydrogel film on the substrate,

wherein the relative quantities of the cellulose ester composition, the hydrophilic polymer, and the complementary oligomer are selected so that the hydrogel film is translucent.

15

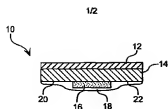


FIG. 1

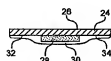


FIG. 2

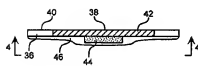


FIG. 3

2/2

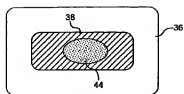


FIG. 4

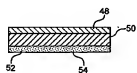


FIG. 5

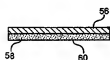


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/JP 02/14260

Classifications considered to be relevant

Category	Citation of documents, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199150 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A10, AN 1991-366353 XP002212207 E JP 03 247334 A (SUMITOMO RUBBER IND LTD) , 6 November 1993 (1993-11-05) abstract	1-5, 6, 33, 34, 36, 37
A	US 5 527 271 A (SHAH KISHORE R ET AL) 18 June 1996 (1996-06-18) column 2, line 32 - column 3, line 24 column 5, line 4 - line 13 claims 1-19	1-53
A	EP 0 516 026 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 December 1992 (1992-12-02) page 2, line 40 - page 3, line 30 examples 1-6 claims 1-13	1-63

Form PCT/ISAR/1 (with amendments) - June 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

No. of Applications

PCT/US 02/14560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405340	A	17-03-1994	OK
		106192 A	28-02-1994
		DE 69303718 01	22-08-1996
		DE 69303718 T2	12-12-1996
		WO 9405340 A1	17-03-1994
		EP 0556792 A1	14-06-1995
		US 6153215 A	28-11-2000
WO 0016725	A	30-03-2000	FR
		2783412 A1	24-03-2000
		AU 5523999 A	10-04-2000
		RS 16291 A	31-12-2001
		CN 1356884 T	03-07-2002
		EE 29010015C A	17-06-2002
		EP 1143895 A2	17-10-2001
		MO 0016725 A2	30-03-2000
		NO 20010846 A	31-07-2001
		NO 20010891 A	24-04-2001
		PL 347672 A1	22-04-2002
		SK 3757001 A3	06-08-2001
		TR 200100756 T2	21-01-2002
		US 6279792 B1	07-08-2001
JP 3247334	A	05-11-1991	NONE
US 5527271	A	18-06-1996	AU
		706203 B2	10-06-1999
		2129995 A	23-10-1995
		CA 2186796 A1	12-10-1995
		EP 0752840 A1	15-01-1997
		JP 9511168 T	11-11-1997
		NZ 283296 A	26-08-1998
		WO 9506699 A1	12-10-1995
		ZA 9502528 A	30-09-1996
EP 0516026	A	02-12-1992	CA
		2004650 A1	29-11-1992
		EP 0516026 A1	02-12-1992
		JP 5240313 A	07-09-1993
		US 5246938 A	13-09-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family sheet) (July 1993)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00	C 0 8 L 1/00	
C 0 8 K 5/00	C 0 8 L 33/00	
C 0 8 L 1/00	C 0 8 L 39/04	
C 0 8 L 33/00	C 0 8 L 71/02	
C 0 8 L 39/04	A 6 1 L 15/01	
C 0 8 L 71/02	A 6 1 L 15/03	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 クリアリー, ゲリー ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2 - 4 4 8 1, ロス アルトス ヒルズ, サイレント ヒルズ レイン 2 6 4 1 0

(72) 発明者 パラドシユ, ショレフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, オーキーフェ ストリート 5 0 3

(72) 発明者 フェルドスタイン, ミクハイル エム.

ロシア国 モスクワ 1 1 7 9 1 2, 2 9 - 1 4 5, ビーアール. レニンスキー

(72) 発明者 チャリキス, アナトリー イー.

ロシア国 モスクワ, 5 8 - 3 - 2 0 7, シビロブスコ エステイ.

(72) 発明者 プレイト, ニコライ エイ.

ロシア国 モスクワ 1 1 9 3 3 4, アパートメント 9 5, コーパス 8, ゼリンスコガ 3 8

(72) 発明者 クリチックン, パレリー ジー.

ロシア国 モスクワ 1 1 9 0 2 1, アパートメント 1 3, ズボブスキー プロエスト 2

F ターム (参考) 4C076 AA73 BB31 CC19 EE32A EE33A EE45 FF21 FF35 FF68

4C081 AA02 AA12 BA11 BA14 BC02 CA021 CA031 CA051 CA081 CA101
CA151 CA191 CA231 CB011 CC01 CD021 CE01 CE02 CE07 CE10
CE11 DA02 DA12 DC01 EA02 EA06 EA12

4J002 AB02W AB03W AC01X AC06X AC07X AC09X BB13X BB15X BB18X BE04X
BG01W BG04W BG05W BJ00W BP01X CH023 EH046 FH026 FD077
GB01